

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1910-1911 — N° 114.

Travail de la Clinique des Maladies cutanées et vénériennes de l'Antiquaille

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
ANTIPYRINIDES BULLEUSES
DE LA CAVITÉ BUCCALE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 4 juillet 1911

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Eugène-Henri L'HUILLIER

Né à Lyon le 3 septembre 1884.



MALOINE, ÉDITEUR

LYON

Rue de la Charité, 6

PARIS

Rue de l'École-de-Médecine, 25

1911

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
ANTIPYRINIDES BULLEUSES DE LA CAVITÉ BUCCALE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1910-1911 — N° 114.

Travail de la Clinique des Maladies cutanées et vénériennes de l'Antiquaille

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
ANTIPYRINIDES BULLEUSES
DE LA CAVITÉ BUCCALE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 4 juillet 1911

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Eugène-Henri L'HUILLIER

Né à Lyon le 3 septembre 1884.



MALOINE, ÉDITEUR

LYON

Rue de la Charité, 6

PARIS

Rue de l'École-de-Médecine, 25

1911

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ. DOYEN.
COURMONT (J.). ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHAUVEAU, AUGAGNEUR, MONOYER, SOULIER, TRIPIER, CAZENEUVE, LÉPINE

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. TEISSIER.
Cliniques chirurgicales	ROQUE.
Clinique obstétricale et Accouchements	BARD.
Clinique ophtalmologique	PONCET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JABOULAY.
Clinique des maladies mentales	FABRE.
Clinique des maladies des enfants	ROLLET.
Clinique des maladies des femmes	NICOLAS.
Physique médicale	PIERRET.
Chimie médicale et pharmaceutique	WEILL.
Chimie organique et Toxicologie	POLLOSSON (A.).
Matière médicale et Botanique	GLUZET.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	HUGOUNENQ.
Anatomie	MOREL.
Anatomie générale et Histologie	BEAUVISAGE.
Physiologie	GUIART.
Pathologie interne	TESTUT.
Pathologie et Thérapeutique générales	RENAUT.
Anatomie pathologique	MORAT.
Médecine opératoire	COLLET.
Médecine expérimentale et comparée	COURMONT (P.).
Médecine légale	PAVIOT.
Hygiène	POLLOSSON (M.).
Thérapeutique	X...
Pharmacologie	LACASSAGNE.
	COURMONT (J.).
	PIC.
	FLORENCE.

PROFESSEURS ADJOINTS

Physiologie, cours complémentaire	MM. DOYON.
Maladies des oreilles, du nez et du larynx.	LANNOIS.
Pathologie externe	VALLAS.
Maladies des voies urinaires.	ROCHET.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale	MM. BARRAL,	agrégé
Propédeutique chirurgicale	BERARD,	—
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN,	—
Chirurgie infantile	NOVE-JOSSERAND,	—
Accouchements	COMMANDEUR	—
Matière médicale	MOREAU,	—
Embryologie	REGAUD,	—
Anatomie topographique	PATEL,	—
Botanique	BRETIN,	—

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
SAMBUC.	J. LÉPINE.	NOGIER.	TAVERNIER.
REGAUD.	LESIEUR.	LATARJET.	CADE.
COMMANDEUR.	MARTIN (El.).	BRETIN.	MOURIQUAND.
GAYET.	LAROYENNE.	LERICHE.	ARLOING (F.).
NEVEU-LEMAIRE.	VORON.	THEVENOT.	GUILLEMARD.
PATEL.			

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. NICOLAS, Président; M. PIC, Assesseur;

MM. J. LÉPINE et ARLOING, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Faible témoignage de reconnaissance.

MEIS-ET AMICIS

A mon président de thèse :

MONSIEUR LE PROFESSEUR NICOLAS

Professeur de la Clinique des maladies cutanées et vénériennes
à la Faculté de médecine de Lyon.

A MES JUGES

INTRODUCTION

Arrivé au terme de notre scolarité médicale, il nous reste un devoir bien doux à remplir : exprimer publiquement notre gratitude envers nos maîtres dans les hôpitaux.

Les premiers souvenirs de notre vie d'étudiant, vont à M. le professeur agrégé TIXIER. L'aimable et habile chirurgien guida nos premiers pas à l'hôpital ; c'est lui qui nous apprit à examiner le malade et nous initia aux difficultés du diagnostic. Nous ne l'oublierons pas.

En M. le professeur PIC, nous avons trouvé non seulement un maître, mais encore un praticien dévoué. Nous avons connu en lui, non seulement le clinicien et le thérapeute éminents, mais encore l'homme de bien : nous eûmes recours à son dévouement et à sa science durant une longue maladie.

Nous lui garderons une éternelle reconnaissance.

Nous remercions M. le professeur NICOLAS de l'honneur qu'il nous fait en voulant bien présider notre thèse. Nous avons suivi, avec plaisir et avec fruit, ses cliniques si claires et si documentées. Nous rendons hommage au clinicien et à l'expérimentateur.

M. le chef de clinique MOUTOT nous a inspiré cette thèse.

Il nous a prodigué ses conseils, et nous avons usé largement de son affabilité et de sa bienveillance. Nous

adressons nos plus vifs remerciements au distingué et sympathique chef de clinique qui, à des titres divers, a obligé la plupart des étudiants.

Nous devons à MM. Nicolas et Moutot le sujet de ce travail : *Les antipyrinides bulleuses de la cavité buccale*. Fait rare, dira-t-on, et de peu d'intérêt pratique. Nous croyons au contraire, qu'il importe de bien connaître les manifestations de l'antipyrine sur la muqueuse buccopharyngée. Tantôt ces manifestations sont associées à des éruptions cutanées ou des muqueuses génitales ; tantôt elles sont isolées. Dans ce dernier cas, l'on conçoit combien le diagnostic devient difficile, et, par les observations relatées ici, on verra comment des cliniciens, pourtant avertis, ont pris des antipyrinides pour de l'herpès récidivant, de la stomatite aphteuse ou ulcéro-membraneuse, de la diphthérie, ou même des syphilides secondaires. Nous sommes convaincu que beaucoup de cas diagnostiqués pemphigus de la bouche, dont on observe des faits de plus en plus fréquents depuis l'apparition de l'antipyrine, ne sont que des antipyrinides méconnues.

L'analgésine est un remède populaire, que le malade absorbe sans le conseil de son médecin ; de plus, elle entre dans la composition de maintes spécialités pharmaceutiques ; enfin, nous verrons qu'elle crée une prédisposition particulière aux intoxications par les autres médicaments nervins : en face d'une éruption, même localisée à la cavité buccale, le praticien doit donc *toujours penser* à la possibilité d'une origine médicamenteuse.

Mais la question des antipyrinides n'a pas seulement

un intérêt clinique, elle est liée aux problèmes les plus complexes de la pathologie générale. Brocq écrit : « L'étude des éruptions médicamenteuses est féconde en enseignements de premier ordre pour la conception générale des dermatoses. » Apolant, de Berlin, fait remarquer que la pathogénie des antipyrinides pourrait constituer une base élémentaire pour l'étude de la pathogénie des autres affections de la peau de nature idiopathique. Jacquet, frappé du polymorphisme des éruptions antipyriniques, trouvant « qu'une seule et même cause, agissant sur plusieurs sujets, peut provoquer des éruptions dissemblables suivant les sujets », en conclut que « la lésion élémentaire n'a peut-être pas, au point de vue nosologique, toute l'importance qu'on lui a souvent attribuée » ; et il critique la classification des dermatoses. D'autre part la pathogénie des antipyrinides se rattache étroitement à la mystérieuse question des « idiosyncrasies ».

Toutes les questions médicales sont solidaires : si la nature et l'origine des antipyrinides ont une influence certaine sur la pathologie générale, les progrès de celle-ci nous permettent une connaissance plus approfondie et plus scientifique de la pathogénie des éruptions médicamenteuses.

Nous verrons de quelle lucur les découvertes et les recherches récentes éclairent cette pathogénie jusqu'à présent obscure.

CHAPITRE PREMIER

DÉFINITIONS. CLASSIFICATION. — PLAN D'ÉTUDE

Antipyrinisme. — On nomme antipyrinisme l'intoxication produite par l'antipyrine. Gourin, en 1893-94, distingue un *antipyrinisme grave*, avec phénomènes généraux intenses, pouvant aboutir à la mort, et un *antipyrinisme léger*, bénin, se manifestant par des phénomènes localisés, le plus souvent des éruptions.

Antipyrinide. — Les éruptions constituent les *antipyrinides*. Ce mot semble avoir été employé pour la première fois par Poncetton, en 1904, pour désigner les manifestations cutanéomuqueuses de l'antipyrine.

Nous retrouvons ce vocable dans le Traité de dermatologie de Brocq (p. 113, 1907); mais c'est en vain que nous le cherchons dans le petit dictionnaire technique de Garnier et Delamare (1909).

Le mot a l'avantage de rappeler la cause de l'affection; il semble légitime, puisque les éruptions médicamenteuses sont classées parmi les entités morbides vraies (Brocq).

Cependant, il n'est pas à l'abri de la discussion.

Brocq remarque justement que, tout en étant des entités morbides vraies, les éruptions médicamenteuses dépendent surtout de l'organisme réagissant, des idio-

syncrasies, et que par là elles se rattachent plutôt aux réactions cutanées proprement dites.

Il y a plus : Hallopeau observe une femme qui depuis six ans présente, après chaque injection d'antipyrine, un érythème bulleux, toujours identique dans sa forme et dans ses localisations; il siège aux jambes, au bas-ventre, au pouce gauche, à la vulve. Cette fixité, cette reproduction toujours identique, sont les caractères classiques des antipyrinides.

Il y a deux ans, la malade prend de l'aspirine, corps chimiquement très éloigné de l'antipyrine : éruption identique.

Il y a huit jours, absorption d'un cachet de pyramidon : éruption identique encore (1906).

Comment appellerons-nous les deux dernières affections? Cliniquement ce sont des antipyrinides, rien ne saurait les en distinguer, elles en présentent les caractères les plus nets : prurit, identité de l'éruption dans sa reproduction, fixité, pigmentation, etc.

Au point de vue pathogénique, n'est-ce pas un non-sens de nommer antipyrinide une affection causée par l'aspirine? Nous croyons cependant devoir conserver le mot antipyrinide : les faits précédents ne prouvent pas que l'antipyrine n'est pas en cause, les premières éruptions ont été causées par ce médicament, il en est résulté une anaphylaxie de l'organisme pour les médicaments nervins.

Antipyrinidisme. — Nous désignerons sous le nom d'antipyrinidisme cette anaphylaxie pour les médicaments nervins, engendrée par l'antipyrine.

Nous discuterons plus loin la valeur pathogénique de ces faits.

CLASSIFICATION

Les éruptions dues à l'antipyrine ont été classées, suivant la morphologie de leurs éléments, en :

1° *Antipyrinides érythémateuses* :

- a) *Morbilliformes*;
- b) *Scarlatiniformes*;
- c) *Erythémato-pigmentaire de Brocq*.

2° *Antipyrinides urticariennes*.

Ces deux premières formes sont les plus banales.

3° *Antipyrinides vésiculeuses*, moins communes.

4° *Antipyrinides bulleuses*, formes rares.

5° *Antipyrinides purpuriques*, bien connues depuis les observations de Clément à Lyon.

6° *Antipyrinides gangréneuses*, formes exceptionnelles, dont Verneuil a rapporté deux cas, et dont Hays signale un fait.

Les antipyrinides peuvent être *généralisées* ou *localisées*.

Dans le premier cas elles sont le plus souvent communes à la peau et aux muqueuses. Les muqueuses buccale, génitale, oculo-nasale, pharyngienne, anale, sont atteintes par ordre de fréquence.

Presque toujours les antipyrinides sont *diffuses*, sans ordre apparent; parfois elles sont *symétriques* (Pétrini);

d'autres fois on les rencontre d'un seul côté du corps (Klein); enfin, dans certains cas, elles affectent la même *systématisation* que la sensibilité cutanée (Castaigne), où se localisent aux points de pression (Clément).

Les antipyrinides sont souvent très étroitement *localisées, tout au moins à leur début*. Les formes très discrètes remarquées par Brocq sur les téguments, ont été individualisées et caractérisées avec une telle précision, que cette description magistrale est demeurée classique. Fournier, d'un mot pittoresque, appelle notre attention sur les localisations pigmentées au gland et au prépuce, qui constituent « la verge noire ». Les grandes lèvres sont parfois seules atteintes; d'autres fois, il s'agit de la cavité buccale. Là, comme sur le tégument, le processus éruptif peut se borner à de l'œdème, s'arrêter au stade énéthème, ou aboutir à la formation de *bulles et de vésicules*. *Ce sont ces dernières formes que nous voulons étudier*. Au point de vue de leurs rapports avec les autres manifestations cutanées, nous pouvons diviser les antipyrinides buccales en :

1° *Antipyrinides buccales exclusives :*

2° *Antipyrinides buccales associées.*

a) *Initialement buccales;*

b) *Simultanément buccales et extra-buccales;*

c) *Initialement extra-buccales.*

Après un bref *historique*, nous ferons une *étude clinique* de la question, en insistant surtout sur les formes exclusivement buccales et initialement buccales qui

peuvent aisément prêter à des erreurs de diagnostic. Nous examinerons les difficultés de ce *diagnostic* dans un chapitre spécial, puis nous étudierons successivement l'*étiologie* et la *pathogénie* des antipyrinides, pour terminer par le *pronostic* et le *traitement*.

Nous n'avons pas trouvé de documents anatomo-pathologiques spéciaux aux formes bulleuses des muqueuses, et nous n'avons pu traiter cette partie.

CHAPITRE II

HISTORIQUE.

Il est intéressant de suivre l'évolution des connaissances au sujet des antipyrinides, et de voir peu à peu se dégager du chaos des observations, quelques idées dominantes, directrices, puis le problème est abordé avec toute la méthode scientifique et rentre dans la phase expérimentale.

Première période (1884-1894). — Phase d'acquisition des documents. Observations.

L'antipyrine découverte en 1883 par Knorrh, de Munich, employée d'abord par Filehne, est signalée en Allemagne dès 1884, et commence à avoir une merveilleuse fortune. On l'emploie à tout propos et hors de propos. On ne craint pas d'en donner des doses énormes. Falkenheim en administre 25 grammes en vingt-quatre heures. Clément la fait prendre de façon usuelle deux semaines de suite à la dose de 40 grammes par jour pour traiter la typhoïde.

En 1884, *Ernst* signale déjà des érythèmes rubéoliques, puis ce sont *Biennier*, *Bielschowsky*, *Strauss*.

En 1886 d'autres accidents sont observés par *Bloomfield*, puis par *Roux*, *Signoret* et *Cattani*, etc.

Bientôt les observations se multiplient et la littérature devient considérable.

Il serait sans intérêt d'énumérer ici tous les observateurs, et nous renvoyons le lecteur à la bibliographie.

Cependant, nous tenons à signaler les premières observations des éruptions vésiculo-bulleuses.

Nous relevons les noms de *Bloomfield* (1886), *Spitz* (1887), *Veeil* (1891), *Short* (1892).

Des manifestations buccales (œdème des lèvres et de la langue, prurit) sont rapportées en 1889 par *Bourns*, *Watkins*. *Lépine* nous fait connaître les faits observés par *Giquel* (1889) et *Salinger*.

Les observations de *Salinger* (1890), de *Short* (1892), de *Morel-Lavallée* (1893) signalent des éruptions douloureuses, sur la bouche, la langue, les lèvres, avec prurit intense et phlyctènes dans des régions très limitées.

Deuxième période (1894-1910). — Classification.
Individualisation de syndromes cliniques.

Les faits connus sont ordonnés, et la question est mise au point dès la fin de 1893 par *Gourin* dans sa thèse sur les accidents dus à l'antipyrine : il distingue l'*antipyrinisme léger* et l'*antipyrinisme grave*; il classe les manifestations cutanées suivant la morphologie des éléments.

C'est au début de 1894 (8 mars), que *Brocq* individualise un type clinique bien défini par « sa circonscription, le nombre minime des manifestations cutanées, leur persistance, leur pigmentation et la curieuse tendance

qu'elles ont à se reproduire toujours aux mêmes endroits » : c'est l'*éruption érythémato-pigmentaire fixe*.

La même année (1894), *Guilloud* étudie uniquement « les éruptions cutanées dues à l'antipyrine ». La spécialisation du sujet montre déjà les progrès de la question.

En 1897, un nouveau type clinique est individualisé par *Fournier*, sous le nom de « verge noire ». De plus, deux thèses paraissent sur les accidents causés par l'antipyrine : à Lille celle de *Delangle*, inspirée par *Combe-male* (qui isole l'antipyrinisme chronique); à Paris, celle de *Clément* qui rapporte de nombreux cas d'antipyrinisme grave.

Désormais la question clinique paraît résolue définitivement : des syndromes classiques ont été créés et sont reproduits dans tous les traités. Aussi, en 1904, *Poncetton*, dans sa thèse sur les « éruptions causées par l'antipyrine », néglige d'emblée la partie clinique, déjà connue dit-il, pour s'intéresser surtout aux théories pathogéniques

Cependant deux formes cliniques intéressantes n'ont pas été étudiées : les antipyrinides génitales autres que « la verge noire » de Fournier, et les *antipyrinides buccales*; les unes et les autres pouvant être étroitement localisées.

Période expérimentale (1910). — Depuis le livre de Bazin qui date de 1877, la question pathogénique des éruptions médicamenteuses n'avait fait aucun progrès : les hypothèses succédaient aux hypothèses sans aucune preuve, sans qu'aucune expérience fût tentée; et si l'on lit la thèse de Poncetton, en 1904, on est frappé de ce

que la solution apparaisse encore aussi lointaine qu'en 1885,

Si parfois on a fait ingérer de l'antipyrine aux individus susceptibles d'intolérance, c'est presque toujours pour confirmer le diagnostic, mais non pour éclairer la pathogénie. Les documents anatomo-pathologiques font défaut; on connaît très vaguement l'action de l'antipyrine sur les éléments figurés du sang (Lerrede et Paultier, 1903). Si l'on en excepte Apolant (1891), les tentatives d'ailleurs peu nombreuses d'expérimentation ont été conduites sans méthode nette, sans esprit scientifique.

On est arrivé à connaître parfaitement l'antipyrine et son action physiologique, mais on n'a guère fait de recherches méthodiques sur l'antipyrinisme.

On ne connaît rien des réactions humorales, de la leuco-réaction qui donna des résultats si précis dans le morphinisme.

C'est seulement le 21 mars 1910 que Brück fait entrer la question des éruptions médicamenteuses dans une phase nouvelle : la phase expérimentale. Nous rapporterons ses recherches au chapitre relatif à la pathogénie.

Empressons-nous d'ajouter que ces travaux eussent été impossibles, il y a seulement huit ans, puisqu'ils reposent sur les acquisitions nouvelles de la physiologie générale.

CHAPITRE III

ÉTUDE CLINIQUE

Après avoir examiné les *faits cliniques*, nous essaierons d'en dégager les caractères essentiels, pour esquisser un *tableau symptomatique*, qui nous servira à poser le diagnostic.

I. Les faits cliniques.

Si nous classons, dans les observations que nous avons pu recueillir, le nombre de cas où les antipyrinides vésiculo-bulleuses de la cavité buccale furent exclusives ou associées, nous trouvons qu'on peut diviser ces cas comme suit :

Antipyrinides buccales exclusives, 8 cas. — Observations Nicolas (I); Groll et Meunier (II); Dalché (V); Gourin (IX); Dalché (XV); Bourns (XI); Du Castel (XIX); Morel Lavallée (XX).

Antipyrinides avec très faibles manifestations associées, 2 cas. — (Observations de Löbl (XIV) et Short (XVI).

Antipyrinides franchement associées à des manifestations cutanées et muqueuses simultanées, 16 cas. — Observations Clément (III); Avriquet (IV); Ruge (VI); Süss (VII); Coulon et Verny (X); Salinger (XII); Veeil (XIII);

Short (XVI); Petrini (XVII); Leroux (XVIII); Blondel (XIX); Graul (XXIII); Gastou (XXIV).

Antipyrinides franchement associées à des manifestations cutanées ou muqueuses, mais initialement buccales.
3 cas. — Observations Nicolas (I); Dalché (V); Löbl (XIV).

Antipyrinides franchement associées à des manifestations cutanées ou muqueuses, mais terminalement buccales.
2 cas. — Observations Avriquet (IV); Tonnel et Raviart VIII.

Ce classement a l'avantage de permettre au lecteur de lire seulement les observations qui concernent l'un des groupes. Il nous montre en outre que les antipyrinides sont localisées exclusivement à la cavité buccale, tout au moins au début, dans plus du tiers des cas.

Nous avons rapporté ici toutes les observations que nous avons pu trouver, concernant une éruption de la cavité buccale, même lorsque le phénomène buccal passait au second plan. Nous avons procédé ainsi pour avoir un plus grand nombre de descriptions des lésions; de ces faits plus abondants, on pourra dégager des caractéristiques plus nettes.

Pour la facilité des recherches, nous renvoyons ces observations à la fin.

II. Tableau symptomatique.

Nous avons vainement cherché, dans les traités les plus récents, un tableau symptomatique des formes buccales des antipyrinides. Roque, dans son étude des maladies de la bouche (1906) (in traité de Brouardel et

Gilbert), ne parle pas de ces manifestations. Dans la même collection (Brouardel et Gilbert), Gaucher consacre un volume aux maladies de la peau; page 53, nous trouvons une photographie représentant une éruption bulleuse de la cavité buccale due à l'antipyrine, mais leur symptomatologie n'en est pas esquissée.

Même lacune dans la *Pratique dermatologique* par Besnier, Brocq et Jacquet.

Cependant, Brocq, dans son traité élémentaire de dermatologie (1907), définit, en une ligne concise, les caractères de ces manifestations: « éléments peu nombreux, volumineux, guérissant rapidement », dit-il, et c'est tout.

Dans l'atlas manuel de Mraceck-Hudelo (1909), nous ne trouvons rien non plus; il en est de même pour le *Précis iconographique des maladies de peau* de Chate-lain (1910).

Il nous faut noter que différents auteurs mettent en garde contre les éruptions antipyriniques, sans décrire celles-ci: C'est Montfort, dans sa thèse sur le pemphigus buccal; c'est Mourre, dans son traité des maladies de l'arrière-gorge; c'est Presvost, dans son étude sur l'hydroa buccal.

Nous avons donc dû chercher, dans les documents recueillis, les éléments les plus essentiels, les plus constants, pour esquisser un tableau symptomatique.

Dans les observations qui relatent les éruptions bulleuses de la cavité buccale, nous distinguons deux ordres de phénomènes: les phénomènes purement buccaux et les phénomènes associés. Les premiers sont surtout ceux qui nous intéressent; nous les étudierons en détail:

quant aux seconds, ils sont trop connus pour que nous insistions sur leurs caractères ; nous serons bref à leur sujet.

A. Phénomènes buccaux.

Evolution générale. — Nous distinguerons naturellement trois périodes dans l'évolution des antipyrinides bulleuses qui se comportent comme une véritable maladie cyclique : une période de *début*, une période d'*état*, une période de *déclin*.

1^o DÉBUT

Le début des antipyrinides bulleuses buccales est marqué par de l'*œdème* de la langue et des lèvres, accompagné de *salivation* et de *phénomènes douloureux* qui marquent l'apparition d'un *énanthème* sur lequel vont se développer les phlyctènes de la période d'état.

Ce début peut être *instantané*, se produire quelques secondes ou quelques minutes après l'ingestion du médicament ; plus souvent il se produit *de trois à six heures*, après la prise de l'antipyrine ; enfin, plus rarement, il y a une véritable période d'*incubation* pendant laquelle on ne relève aucun symptôme buccal ou associé : elle peut durer *trois à quatre jours*.

Analysons séparément ces divers symptômes.

Œdème, tuméfaction. — Il existe, d'une façon presque constante, un œdème plus ou moins prononcé de la région qui sera atteinte par l'éruption. Cet œdème n'est pas en rapport avec l'intensité de l'éruption ; c'est ainsi que Watkins observa un gonflement énorme des lèvres une demi-heure après l'ingestion de 4 gr. d'an-

pyrine, et il n'y avait plus aucune manifestation pathologique trois heures après. Il est rare de voir la langue faire saillie entre les mâchoires, comme le rapporte Salinger; de même, le fait signalé par Groll et Meunier, où la luette avait les dimensions d'une grosse noix, est une exception.

En général, un œdème considérable, survenant aussitôt après la prise du médicament, indique une forme suraiguë de l'affection; l'évolution sera très rapide, et il n'est pas rare de voir tout rentrer dans l'ordre le jour même ou quelques jours après ce début dramatique, sans qu'il y ait d'éruption bulleuse.

Dans la forme commune, on constatera simplement sur la langue les *empreintes des dents*, témoignant d'une légère tuméfaction de l'organe; les gencives paraîtront souvent boursoufflées.

Salivation. — La salivation est un symptôme fréquemment signalé. Il y a du crachottement (Combemale) qui est rarement dû à une parotidite antipyrinique (Duffus). La salive est parfois visqueuse, rarement sanguinolente (Leroux). — Ce symptôme persiste ordinairement jusqu'à la fin des accidents.

Haleine. — En général, l'haleine est peu altérée; elle n'a jamais l'odeur infecte due à la stomatite mercurielle.

Phénomènes douloureux. — Ce sont surtout des sensations de *prurit*. Ce prurit est particulièrement intolérable et douloureux: il consiste en *picotements*, en *démangeaisons*, en *ardeurs*; le malade a du « poivre dans la bouche » (obs. II et III). Souvent, à ce moment, il

sent une surélévation localisée au palais, l'endroit où les perceptions qui lui sont fournies par la langue sont les plus nettes; il s'examine: l'énanthème est apparu.

Dans tous les points que l'énanthème va envahir, le prurit est particulièrement intense. Ainsi qu'on l'a dit souvent: le prurit est pré-éruptif. Il manque rarement, et siège souvent aux gencives, aux lèvres, au palais, à la langue. Lorsque l'énanthème apparaîtra, les démangeaisons feront place à la *cuisson*, et à mesure qu'on se rapprochera de la période d'état, à la *brûlure*. Dans des cas rares (obs. I), ce n'est qu'à cette période d'état qu'éclateront les premiers phénomènes douloureux.

Notons que l'on a observé parfois, sur les plaques érythémateuses, une anesthésie partielle, non seulement au goût, mais encore au contact.

Enanthème. — Il est d'un *rouge carminé*, parfois un peu violacé, *pourpre*. Il peut occuper toute la muqueuse buccale et même s'étendre au pharynx. Le plus souvent, il est localisé aux joues, à la face interne des lèvres, aux gencives, à la langue, dont il occupe aussi bien la face intérieure que la face dorsale, à la voûte palatine. Ses éléments peuvent être rares ou nombreux, groupés ou disséminés, maculaires ou s'étendre en larges plaques à contours géographiques; il est souvent légèrement papuleux, quelquefois purpurique. Après ces manifestations, tout peut rentrer dans l'ordre, ou, au contraire, dans un temps qui varie d'une demi-heure à trois jours, on assiste à la formation des bulles et la période d'état est constituée.

2^e PÉRIODE D'ÉTAT

Elle comprend deux phases : dans la première, il y a formation des bulles ; dans la seconde, les phlyctènes flétries ou déchirées affectent la forme de fausses membranes revêtant des ulcérations plus ou moins légères.

a) *Phase bulleuse.*

On peut se demander si l'affection peut arriver à la phase bulleuse, sans passer par le stade énanthème ; en d'autres termes, la bulle peut-elle se développer en muqueuse saine ?

Toutes les observations documentées à ce sujet signalent l'apparition des bulles sur l'exanthème ; les autres sont muettes sur ce point. Cependant nous devons signaler une observation de Bodin, qui rapporte la formation de bulles sur peau saine dans une éruption uniquement cutanée. Remarquons que, même dans ce cas, le plus grand nombre des éléments étaient sur exanthème. — Nous admettons donc que *l'apparition des bulles sur énanthème est la règle*. Pour Brocq, la bulle se formerait en muqueuse saine. (*Traité de dermatologie*, p. 113, 1907.)

Volume. — Leur volume est fort variable, dans une même éruption on peut trouver des éléments vésiculeux et d'autres de la grosseur d'une noisette ; d'autres fois tous les éléments ont un volume à peu près semblable. Le plus souvent la grosseur varie de celle d'une lentille à celle d'un haricot.

Forme. — Les bulles sont généralement tendues, hémisphériques, bien formées ; elles ressemblent assez à des phlyctènes de brûlure.

Souvent aussi elles sont flétries, affaissées, et l'on peut rencontrer ces formes à côté des premières. D'autres fois, et elles sont alors le plus souvent méconnues, les bulles sont mal formées, soulevant à peine la muqueuse, revêtant l'aspect de *taches ou de crêtes opalines*, de plis gonflés de liquide, mais, dans le plus grand nombre de cas, on trouvera, disséminées, quelques bulles bien nettes.

Constitution. — Les bulles sont assez difficilement déchirables par des pressions douces, elles sont constituées par plusieurs couches épithéliales ; aussi peut-on voir des éléments persister jusque vers le sixième jour.

Contenu. — Le contenu des bulles est un *liquide citrin, clair*, qui ne se trouble pas ; dans une seule observation (Süss), on signale un liquide louche. — Ce liquide est de saveur salée : *toutes les fois qu'on y a recherché la présence de l'antipyrine, on a retrouvé ce médicament.* — On avait cru le liquide bulleux stérile, à cause de sa limpidité, Tonnel et Raviart y ont trouvé de nombreux microbes. On a observé une sérosité sanguinolente (Leroux).

Nombre. — Essentiellement variable, leur nombre peut être considérable, et l'on en compte facilement huit à dix localisées sur le palais ; d'autres fois on trouve deux grosses bulles sur la langue ou sur les lèvres, ou même une seule (obs. II).

Siège. — Même variabilité dans le siège des bulles. Elles peuvent envahir toute la cavité buccale, et l'on en trouve à la fois sur les joues, les gencives, les lèvres, la langue et le palais.

Elles peuvent se localiser plus étroitement. C'est souvent à la face interne des *lèvres*, que l'on trouve les bulles les plus grosses et les mieux formées.

Les *gencives* semblent surtout atteintes sur leur face postérieure.

Localisée à la *langue*, l'affection peut en occuper la face dorsale, la couvrir de petites vésicules, ou y faire apparaître deux ou trois grosses bulles ; elle peut occuper également les bords ou siéger sous la langue, de chaque côté du frein et même sur le frein.

Le *palais* parfois, plus rarement le *voile*, peuvent être le siège exclusif des bulles. On n'en a *jamais trouvé sur les amygdales*.

Groupement. — Là encore il n'y a pas de règle fixe. Les gros éléments sont parfois disséminés, isolés, cependant on les voit souvent *communiquer entre eux*, ou arriver à se fusionner ; il en est de même des taches opalines. Les vésicules sont souvent confluentes et simulent l'herpès (obs. III, XV). Quand le nombre des éléments est suffisant, cette variabilité même dans leur volume, leur siège, leur mode de groupement contribue à poser le diagnostic, malaisé quand l'éruption est restreinte et bien localisée.

Récidive. — Un des caractères importants des antipyrinides en général, et en particulier des bulles, c'est qu'après chaque nouvelle ingestion, elles récidivent au

même siège : *l'éruption est toujours identique*. On note cependant dans la plupart des cas une certaine tendance à l'extension.

Base d'implantation. — Nous avons dit que l'énanthème est la règle. Le plus souvent cet énanthème est généralisé, toute la muqueuse est enflammée, rouge vif, *carminée*. Mais parfois, lorsqu'on se trouve en présence de gros éléments isolés, tout l'énanthème peut se réduire à un cercle rouge vif encerclant la vésicule en son point d'implantation.

Phénomènes douloureux. — Presque toujours présents, ils sont surtout dus à l'énanthème, et consistent en une sensation de brûlure.

La lésion ressemble d'ailleurs à celle d'une brûlure.

Dans certains cas (obs. IV) les phlyctènes semblent elles-mêmes très douloureuses.

Le plus souvent on note de la difficulté pour parler, pour mouvoir la langue, de la dysphagie buccale ; les mouvements de la mâchoire sont douloureux, mais *il n'y a pas de trismus*.

Evolution. — Lorsqu'il y a seulement quelques gros éléments, on peut les voir disparaître dans les vingt-quatre heures, *sans laisser de trace et sans douleur* (obs. II et III). Mais c'est là l'exception.

Souvent les éléments se déchirent sans s'ulcérer, laissant à leur place une pellicule quelquefois noirâtre ; dans ce cas, c'est fréquemment du sixième au onzième jour que les éléments disparaissent. Plus souvent encore, les phlyctènes vont laisser place à des ulcérations et on

va voir se former des membranes : la phase *ulcéro-membraneuse* sera constituée.

Au point de vue évolutif, signalons qu'il peut y avoir une seule poussée de bulles, ou que l'éruption peut se faire en poussées successives (obs. XIX).

Le premier mode paraît beaucoup plus fréquent.

2^e PHASE ULCÉRO-MEMBRANEUSE

C'est la phase la plus fréquemment observée, non seulement parce que les bulles sont éphémères, mais encore parce que souvent les phénomènes douloureux ne sont pas bien intenses avant cette période et ne poussent pas le malade à voir le médecin au début.

Tantôt on voit prédominer la formation membraneuse, sans qu'il y ait d'ulcération nette, tantôt la muqueuse est érodée et saignante; nous ne croyons pas devoir séparer ces deux symptômes et nous étudierons simultanément membranes et ulcérations.

Siège. — Nombre. — Dimensions. — Nous ne saurions, sans nous exposer à des redites, examiner ici ces différents points : le lecteur se reportera pour ces détails à la description de la phase bulleuse.

On se souviendra que le nombre des ulcérations ou des membranes peut être inférieur à celui des bulles, puisqu'on a signalé la disparition de celles-ci en vingt-quatre heures, sans vestiges.

Nous étudierons surtout la *lésion élémentaire*, dans ses divers aspects, puis nous terminerons par un tableau d'ensemble de la cavité buccale à la phase ulcéro-membraneuse.

Lésion élémentaire. — Nous distinguerons la lésion élémentaire *typique*, le plus communément observée, celle que M. le professeur Nicolas rapporte dans son observation, et les lésions atypiques, existant seules ou à côté de la précédente, qui peuvent donner lieu à de grandes difficultés diagnostiques.

α) *Lésion élémentaire typique.*

Couleur. — C'est leur couleur, blanche, *porcelanique*, parfois *opaline*, qui les signale immédiatement aux yeux de l'observateur.

Implantation. — Cette couleur apparaît d'autant plus nette qu'elle se détache sur le fond rouge vif, *carminé*, de la muqueuse enflammée et douloureuse au contact.

Limites et forme. — Ces formations blanches sont *nettement limitées*, et leur forme est assez régulièrement *arrondie* ou *ovalaire*. Leur confluence amène la formation d'une large surface blanche, à contours irréguliers, mais où l'on reconnaît des *segments de cercle*.

Consistance. — Examinées de plus près, les formations *porcelaniques* se montrent constituées par des *plaques épaisses, lardacées*, tandis que les formations *opalines* sont de simples *taches souples*, peu épaisses, souvent ridées.

Groupement. — Les lésions sont, dans la forme typique, *séparées par des intervalles de muqueuse rouge vif*. Il n'y a pas une confluence générale des éléments : quelques-uns sont réunis, mais d'autres aberrants restent isolés.

Toucher. — Au toucher on ne sent aucune base indurée, ni même aucune infiltration de la base d'implantation ou du tissu épidermique.

Grattage. — Par un raclage un peu énergique, on enlève ces plaques et on découvre au-dessous la muqueuse exulcérée. Ce grattage est douloureux.

Ulcération. — De coloration *rouge vif*, constituée par la muqueuse simplement congestionnée, souple, elle est *ronde* ou *ovalaire*, *nette*, *bien limitée*. *Les limites en sont tracées par l'épithélium non surélevé* : ce n'est donc pas une véritable ulcération, mais un phénomène tout superficiel. Elles sont très *douloureuses* au contact de l'air et des corps étrangers.

Evolution. — De six à quinze jours, les plaques et les membranes sont éliminées, et la réparation est faite, habituellement, sans infection secondaire.

3) *Lésions atypiques.*

Forme aphteuse (obs. V). — Il peut arriver que l'énanthème ne soit pas bien marqué : la muqueuse buccale ne présente pas la teinte carminée, ou pourpre caractéristique ; on voit seulement autour des plaques porcelaniques épaisses, de la largeur d'un pois ou d'une lentille, un liséré rouge : il y a ressemblance absolue avec l'aphte.

Forme herpétique. — Des éléments menus et confluents, sur base érythémateuse, présenteront des ulcérations groupées, à contours polycycliques, absolument semblables à celles de l'herpès (obs. II et VI).

Forme diphtéroïde (obs. XVII). — S'il s'agit de gros éléments, nous aurons, surtout sur la langue, une formation de fausses membranes en larges lambeaux, qui, nécrobiosés, prennent une teinte grisâtre. Si des poussées successives se produisent, des fausses membranes se reforment *in situ*. Ce phénomène se produit surtout avec les taches opalines; les plaques porcelaniques aiment la solitude. Il est probable que les saprophytes de la bouche et en particulier le fuso-spirille jouent un rôle dans la nécrobiose de ces lambeaux à vitalité diminuée, et dans la constitution des formes stomatites ulcéro-membraneuses.

Forme pultacée. — D'autres fois, surtout sur la langue, nous trouvons un enduit pultacé, qui masque les lésions. Il se produit une desquamation intense, et, lorsqu'elle se dépouille la langue est framboisée, rouge vif, c'est celle de la scarlatine. L'enduit atteint parfois les gencives, là aussi au-dessous, on trouve la muqueuse lisse, vernissée, rouge vif, parsemée d'exulcérations arrondies (obs. XXIV).

Forme impétigineuse (obs. IX). — Les muqueuses sont recouvertes par place de plaques blanc grisâtre ou blanches, d'un exsudat pseudo-membraneux, avec enduit gris blanchâtre; le tout évolue en quelques jours.

Forme ulcéreuse purpurique (obs. XVIII). — Il est très rare de trouver des éruptions purpuriques avec formation de bulles sanguinolentes, puis ulcérations saignantes de la muqueuse buccale. Signalons cependant que parfois on a trouvé les gencives avec ulcéra-

tions saignantes. Quant aux bulles exposées à l'air, une fois desséchées et concrétées en croûtes, il est banal de trouver au-dessous une muqueuse qui saigne.

Forme syphiloïde (obs. XXII). — Des ulcérations larges, isolées, peuvent montrer des plaques fauchées en prairie et une surface rouge, lisse, vernissée comme dans les plaques muqueuses.

Forme ulcéro-membraneuse (obs. XV). — Le plus souvent, les lésions simulent la stomatite ulcéro-membraneuse, avec un exsudat grisâtre, des fausses membranes très adhérentes, des gencives œdématisées avec un liséré rouge, des ulcérations parfois saignantes.

Aspect de la bouche à la phase ulcéro-membraneuse.— L'énanthème persiste, il peut être généralisé; le plus souvent le pharynx est indemne. La muqueuse est rouge *carminée* ou *pourpre*, la langue est au début recouverte d'un enduit blanchâtre.

Sur les joues, sur les lèvres, sur les gencives et sur le palais, on trouve les *plaques blanches, porcelaniques* que nous avons décrites; elles sont *le plus souvent isolées*.

Sur la langue qui ne tarde pas à se dépouiller de son enduit épithélial pour apparaître lisse, rouge vif, vernissée, on remarque des *taches opalines* souvent confluentes, qui forment de pseudo-membranes. Parfois aussi on retrouve quelques plaques porcelaniques ressemblant à des aphtes et souvent localisées comme elles dans la région du frein.

Au début, ce sont les plaques et les membranes qui prédominent; on les voit souvent coïncider avec des bulles retardataires; elles peuvent se reformer après

avoir été éliminées... Puis, au bout de six à dix jours, on rencontre surtout les ulcérations qui auront disparu dans les deux semaines.

Notons que parfois les bulles ont laissé pour toute trace une pellicule noirâtre vite tombée, et que dans d'autres cas, elles ont disparu sans laisser de traces.

3^e PÉRIODE DE DÉCLIN

Rien de particulièrement remarquable à noter à cette période. Comme nous venons de l'écrire, tout est terminé dans les quinze jours. Les guérisons complètes, au bout de huit à dix jours, ne sont pas rares non plus.

B. Phénomènes associés.

Ils sont de deux ordres : les phénomènes généraux et les phénomènes cutanéomuqueux. Nous examinerons très rapidement les uns et les autres.

1^o *Phénomènes généraux.* — Généralement peu marqués ou absents, ils peuvent dans certains cas revêtir une forme grave (obs. II). Ils accompagnent (obs. II) où ils précèdent l'éruption. Mais le fait même de cette éruption, de cette localisation, montre que le processus sera bénin et qu'on n'est pas en présence d'antipyrinisme grave.

On peut observer la *température* de 39° ou de 40°. Elle présente parfois le type inverse. On note aussi l'existence de phénomènes dans le domaine des nerfs craniens : ce sont des *symptômes bulbaire*s ; *dyspnée*, *accélération du pouls*, *angoisse*, *collapsus*, c'est de l'*amblyopie*, des *éblouissements*, des *bourdonnements d'oreille*,

des *vertiges*. On a observé des contractures, de la parésie des membres. Parfois il y a des *comissements*, de l'*anurie*, de l'*albuminurie*.

L'agitation et la céphalée sont fréquentes, ainsi que des douleurs stomacales intenses.

Mais, le plus souvent, ces phénomènes se réduisent au minimum : quelques vertiges, quelques bourdonnements d'oreille, un peu d'amblyopie ou d'anorexie.

2° *Phénomènes cutanéomuqueux*. — Ils sont presque toujours présents, plus ou moins nets.

Ce serait sortir de notre sujet qu'examiner ici les formes généralisées, soit vésico-bulleuses, soit érythémateuses; dans ce cas, l'affection buccale passe au second plan. On trouvera sur ces éruptions des renseignements copieux dans les thèses de Gourin, Guilloud et Clément, et un tableau symptomatique dans tous les traités, depuis Hallopeau (*Dermatologie*, 1900) jusqu'à Chatelain (*Précis iconographique*, 1910), en passant par Thibierge (*Pratique dermatologique*, 1895), Brocq (*Traité de dermatologie*, 1907), Gaucher (*Maladies de la peau*, in *Traité de Brouardel et Bouchard*, 1909), etc.

Cependant, nous devons signaler quelques points d'élection, où quelques éléments peuvent passer inaperçus, alors que leur constatation aidera puissamment le clinicien à établir son diagnostic.

Du côté des muqueuses, on rencontre presque toujours des manifestations du côté de la **conjonctive** (obs. I). Parfois il y a une *rougeur érythémateuse*, plus souvent, tout se borne à du *larmolement* (on le signale aussi dans le pemphigus).

On peut trouver un *catarrhe oculo-nasal*, qui, associé à l'énanthème, fait songer à la rougeole.

On a vu la *muqueuse tympanique* être elle-même le siège d'une bulle.

Mais c'est surtout aux **muqueuses génitales**; sur la face interne du prépuce, dans le sillon balano-préputial, plus rarement sur le gland, qu'il faudra rechercher les manifestations associées, sous forme érythémateuse ou vésico-bulleuse.

Du côté de la peau, on trouvera un *érythème* plus ou moins pigmenté, carminé, violacé, parfois réduit à une petite tache ronde ou ovale, parfois absent; on pourra découvrir un groupe de *vésicules* ou quelques *bulles*.

C'est aux *extrémités* qu'il faut chercher ces éléments: s'ils existent, on les rencontrera sur les *orteils* ou les *pieds*, sur les *doigts* ou les *poignets*. Plus rarement ils sont *aberrants*, siégeant sur le cou, la mamelle, l'abdomen ou tout autre point du corps.

Ils se sont généralement établis après un prurit intense et donnent une sensation de chaleur, de cuisson.

C. Formes cliniques.

Dans le paragraphe consacré à la période d'état des phénomènes buccaux, nous avons examiné les différents aspects que peuvent revêtir les lésions; à chacun de ces aspects correspond un type clinique caractérisé par la morphologie et le mode de groupement des éléments; c'est ainsi que nous avons distingué une forme herpétique, une forme diphtéroïde, etc. Ici nous voulons étudier les variations de l'affection dans le *temps*, dans son *évolution*, et nous isolerons, un peu schématis-

quement, une forme *suraiguë*, une forme *commune*, une forme *tardive* et une forme *pseudo-chronique*.

1^o *Forme commune*. — Ordinairement, on peut résumer ainsi la succession des phénomènes.

Trois à six heures après l'ingestion du médicament, le sujet est pris brusquement de démangeaisons, de picotements aux gencives et dans toute la cavité buccale. Sa langue porte l'empreinte des dents; elle est blanche. Le prurit s'exaspère, le malade a du poivre dans la bouche. Si on l'examine, on trouve la muqueuse rouge carminée, avec une pointe de violet. Cette rougeur est diffuse dans toute la cavité buccale, ou siège en placards à contours nettement limités; la muqueuse est brûlante aux endroits touchés par énanthème.

Dans la nuit, le lendemain au réveil, ou même le surlendemain, la douleur devient généralement plus grande; le malade ouvre la bouche avec peine, les mouvements de la langue sont douloureux; le sujet évite de parler et de déglutir. L'examen révèle la formation de bulles variables comme nombre, siège et volume; les éléments vésiculeux tendent à confluer à la manière de l'herpès; les éléments bulleux, gros, s'isolent, comme du pemphigus; les éléments intermédiaires sont disséminés çà et là, communiquant parfois entre eux; le liquide est clair, citrin.

Vingt-quatre heures après, des bulles se sont flétries; d'autres apparaissent souvent et la bouche présente un ensemble multiple d'éléments; sur l'érythème pourpre on trouve des bulles au début de leur évolution, sur les joues, les lèvres, sous la langue, parfois sur les gencives, on remarquera — toujours sur l'énanthème — des pla-

ques porcelaniques, épaisses, de minuscules pastilles de la largeur d'une lentille; détachées d'un coup de grattoir, elles démasquent un cercle rouge vif. Si l'on débarrasse la langue de l'enduit gris blanchâtre qui la recouvre, elle apparaît lisse, rouge vif, vernissée; on y rencontre des taches opalines qui tendent à se réunir; parfois flasques, ridées, elles forment de fausses membranes qui flottent sur la partie à vif desquamée.

Les poussées bulleuses s'arrêtent bientôt: les bulles sont éphémères; parfois introuvables vingt-quatre heures après leur début, elles sont rares après le sixième jour, et après le onzième on n'en trouve plus.

Peu à peu la réparation se fait, et dans les quinze jours au maximum, tout est guéri; la période d'état stationnaire ne durant guère que vingt-quatre heures à six jours.

Telle est, esquissée rapidement, la forme que l'on rencontre le plus communément. En *même temps* le plus souvent, parfois un *peu après*, rarement avant, on trouve des phénomènes associés cutanéomuqueux, plus ou moins réduits.

Remarquons en passant que la phase énanthémateuse peut être anormalement prolongée, et il peut s'écouler trois jours avant l'apparition des bulles sur la muqueuse pourpre et prurigineuse.

Forme suraiguë. — On en trouvera une bonne description dans l'observation II. Le début, dramatique, est presque immédiatement consécutif à l'absorption du médicament. Il y a des phénomènes généraux intenses, un œdème considérable des lèvres, de la langue ou de la luette; en quelques minutes, une ou plusieurs

grosses bulles se sont formées; puis tout rentre rapidement dans l'ordre et dans les vingt-quatre heures tout est terminé.

Il faut se méfier quand, avec un début aussi violent, l'énanthème ne cède pas tout de suite, quand les bulles attendent trois ou quatre jours pour se former, avec état général grave et anurie; souvent l'infection secondaire viendra envahir la cavité buccale (obs. XII).

Forme tardive. — C'est celle qu'a très bien observée le professeur Nicolas dans l'observation I. Cette forme est rare. Il s'écoule plusieurs jours, deux à quatre, avant l'apparition des premiers phénomènes buccaux.

Pendant cette période, tout peut être calme, ou il y a véritable phase prodromique. Cette phase, nous la trouvons bien décrite dans l'observation I; elle consiste en malaise vague, avec troubles de la vue: amblyopie, brouillard. Parfois on note des bourdonnements d'oreille, des défaillances. L'éruption apparue évoluera comme dans la forme commune.

Forme pseudo-chronique. — On n'a pas observé dans la cavité buccale d'antipyrinides chroniques vraies, pouvant se comparer à l'antipyrinisme chronique stomacal décrit par Combemale et qui persistait depuis l'ingestion quotidienne d'antipyrine.

On n'a pas observé non plus quelque chose de comparable aux taches pigmentaires persistantes que Brocq a trouvées sur les téguments. On a vu parfois se former des pellicules noirâtres qui ne tardaient pas à s'éliminer, et l'on est mal renseigné sur les reliquats des antipyrinides de la cavité buccale. Dans la majorité des cas,

tout semble guérir rapidement, *sans laisser de traces*.

Il n'est pas rare de voir cependant les antipyrinides affecter l'allure d'une affection chronique, évoluant par poussées successives, telles que le pemphigus, ou l'herpès récidivant. Le fait est si réel, qu'il a donné lieu à des erreurs de diagnostic (obs. III). Un des grands caractères des antipyrinides étant leur répétition toujours identique, à chaque nouvelle prise, le sujet verra récidiver une poussée nouvelle, et, s'il ignore la véritable étiologie de ces phénomènes, se croira en proie à une maladie chronique.

D) *Complications.*

Nous avons peu de choses à dire des complications. Si l'on élimine l'intensité des phénomènes associés, qui font passer au second plan les antipyrinides buccales, il ne reste à envisager que les infections secondaires.

Contrairement à ce qui se passe dans la stomatite mercurielle, où l'infection est tout, dans les antipyrinides, l'infection est très rare et ne se greffe guère que lorsque l'état général est mauvais (obs. XII et XVIII); elle est due aux pyogènes banals.

CHAPITRE IV

DIAGNOSTIC

Nous envisagerons successivement le *diagnostic symptomatique et étiologique* et le *diagnostic différentiel*.

A. Diagnostic symptomatique et étiologique.

Un malade se présente accusant une sensation de cuisson ou de brûlure dans la cavité buccale. On examine celle-ci, on trouve un énanthème, ou des bulles, ou des ulcérations, ou des fausses membranes; la première chose à faire, c'est de rechercher les anamnestiques.

« Le diagnostic des éruptions médicamenteuses est chose facile avec les anamnestiques, dit Gaucher, sinon, il est impossible. »

Anamnestiques. — Le malade a-t-il pris un *médicament* depuis quatre ou dix jours (suivant le degré d'évolution de l'affection)?

Quel est ce médicament : antipyrine, quinine, aspirine, pyramidon, mercure, iodure ou spécialité pharmaceutique?

A la phase *évanthème*, on doit s'enquérir des notions épidémiques : rougeole, variole, varicelle?

A la phase *bulleuse*, il faut penser à une *brûlure* possible, à une éruption par *cause externe* : *cantharide*, *ammoniacque*, *pommade au garou* et caustiques divers.

A la phase ulcéro-membraneuse, les renseignements sur l'évolution de l'affection seront précieux.

Un point est d'une importance capitale : *Y a-t-il eu déjà des éruptions analogues?* Si oui, à la suite de quelle intoxication s'est produite la première de ces éruptions : *alimentaire?* huîtres, moules, crustacés, etc.

Médicamenteuse? Antipyrine, pyramidon, quinine, etc.

Un des caractères les plus constants de l'antipyrinide est en effet la répétition identique des accidents, dans leur localisation, dans leurs éléments, dans leur évolution, dans leur durée. Ajoutons ce correctif, que souvent on note une tendance à l'extension et à la plus grande rapidité d'évolution, par la répétition.

Début. — Tous les classiques insistent sur le début brusque, soudain, rapide des éruptions médicamenteuses.

On n'accordera pas trop de valeur à ce signe, le début peut être tardif, l'évolution assez lente ; enfin il peut y avoir une véritable incubation avec phase prodromique bien nette (obs. I).

Enanthème. — C'est l'énanthème qui attire l'attention sur l'origine antipyrinique de l'affection. *Sa couleur est caractéristique : elle est carminée, tirant sur le pourpre. Ses contours sont bien limités, nettement circonscrits,* et l'on passe brusquement à la muqueuse saine, sans zone de transition.

Bulles. — Rarement on apercevra les bulles ; elles sont trop éphémères et se font souvent en une seule poussée. Elles sont de volume variable, on cherchera

les plus grosses à la face interne des lèvres et des joues, sous la langue.

La langue, débarrassée de son enduit saburral, se montre souvent couverte de vésicules. On notera qu'elles s'implantent sur une large bande érythémateuse, et, si la muqueuse buccale n'est pas tout entière empourprée, on cherchera d'autres taches érythémateuses, toujours de cette même teinte carmin, nettement circonscrites. On vérifiera si les bulles ne communiquent pas entre elles.

L'éruption est-elle surtout vésiculeuse, herpétoïde, on cherchera les grosses bulles aberrantes, l'éruption est-elle constituée par deux ou trois grosses bulles isolées, on essaiera de trouver des vésicules. *La variabilité dans le volume, le groupement, la localisation des éléments est un signe à retenir.*

Ulcérations, fausses membranes. — Elles peuvent coexister avec les bulles retardataires ou de nouvelle formation, aidant ainsi au diagnostic. Le plus souvent on est appelé tardivement, les bulles n'existent plus.

L'examen de la bouche est douloureux; si l'on aperçoit des *lésions multiples, qui rappellent ici des aphtes, là des plaques muqueuses, ailleurs de la diphtérie, on est en présence d'antipyridinides*; l'anamnèse, signe le diagnostic.

On découvrira sur la *muqueuse pourpre* les éléments caractéristiques, les *pastilles blanches*, le plus souvent de la grosseur d'une lentille; enlevées d'un coup de grattoir, elles démasqueront un petit *cercle rouge vif*, non térébrant, superficiel; il est bien rare qu'on ne

trouve pas ces éléments, sur le joues, près des commissures, ou sur la face interne des lèvres.

Les *taches opalines*, plus irrégulières par leur confluence, plus fragiles aussi, apparaîtront sur la langue nettoyée, flottant çà et là en membranes velvétiques ou en lambeaux diptéroïdes. Au-dessous, la muqueuse rouge vif semblera ulcérée de façon très superficielle.

Au palais, les frottements incessants ont le plus souvent détaché les membranes, et l'on ne rencontre plus que ces légères exulcérations rouge vif, succédant à la flétrissure des bulles.

Si l'on enlève les membranes et les plaques blanches épaisses, puis que l'on promène son doigt sur les parties ulcérées, on réveillera de la douleur, mais on se rendra compte que *tout cela est lisse, de niveau avec l'énanthème environnant*. Parfois cet énanthème sera en légère saillie sur la muqueuse saine, formant bourrelet, comme dans l'érysipèle.

L'énanthème est-il purpurique, l'ulcération est saignante; mais le cas est rare et les phénomènes associés sont alors fréquents.

Phénomènes douloureux. — Ils ne sont *jamais absents*. Si, parfois le prurit du début semble faire défaut (obs. Nicolas), on trouve toujours une sensation de cuisson ou de brûlure, quand l'éruption est constituée.

Le malade ouvre la bouche avec peine, remue difficilement la langue, s'alimente de liquides, ce qui contribue à la formation de l'enduit saburral, puisque les produits de la desquamation restent en place.

Tout l'énanthème est douloureux au contact, mais ce sont surtout les érosions qui sont hyperesthésiées à la douleur. À part le prurit du début, inconstant, ces phénomènes douloureux sont assez banals et se rencontrent dans les autres affections bulleuses.

Réactions du tissu lymphoïde. — Un signe de grande valeur, négatif il est vrai, c'est l'absence de réaction du tissu lymphatique. *Jamais on ne trouve ni adénite, ni lymphangite; les amygdales sont toujours restées indemmes.*

Phénomènes associés. — *Le malade éprouve-t-il du prurit en quelque partie du corps : examinez-la, une éruption s'y montrera.* D'une façon méthodique, il faut examiner les muqueuses et les téguments du malade. On trouvera dans les deux tiers des cas quelques manifestations qui confirmeront le diagnostic.

Pour cet examen, se rapporter au paragraphe consacré aux phénomènes associés.

Recherche dans les urines, la salive et les bulles. — *La recherche de l'antipyrine dans les urines peut donner des résultats négatifs (obs. VIII), aussi est-il nécessaire d'examiner également la salive, et si l'on peut en recueillir, le liquide des bulles.*

Chaque réactif peut présenter des avantages :

Avec le nitrite de sodium et l'acide acétique, on pourra révéler non seulement la présence de l'antipyrine, mais encore celle du pyramidon.

Le perchlorure de fer décèlera l'antipyrine et les composés salicylés.

Le réactif iodo-ioduré, qui met en évidence l'antipyrine, précipitera en rouge les sels de mercure contenus dans la salive.

Nous renvoyons aux Précis d'examen de laboratoire et de matière médicale pour la technique de ces opérations.

Nous insistons seulement sur l'insuffisance de l'examen isolé des urines, puisque dans l'observation VII, cet examen ne donnait rien, alors que le liquide des bulles et de la salive fournissaient des résultats positifs.

B. Diagnostic différentiel.

Le médecin peut être appelé à la phase énanthématique, à la phase bulleuse, où lorsque les bulles flétries ont fait place aux membranes et aux érosions. Nous passerons très rapidement sur la phase énanthématique, tandis que nous insisterons sur les phases vésico-bulleuse et exulcéro-membraneuse.

1^o EXANTHÈME

L'énanthème antipyrinique ne sera pas confondu avec celui de la **rougeole**, qui consiste en un *piqueté* rouge couvrant toute la muqueuse buccale, et surtout les piliers antérieurs; parfois on verra sur les joues des efflorescences *blanc bleuâtre* entourées d'une auréole inflammatoire, constituant l'énanthème de Koplick. Enfin, il y a du catharre oculo-nasal intense, des phénomènes trachéo-bronchiques, un malaise général qui dure depuis plusieurs jours, de la température. L'évolution de l'éruption n'est pas du tout celle des antipyrinides.

Dans la **rubéole**, l'énanthème coexiste avec l'éruption cutanée qui impose le diagnostic; de plus, il existe des ganglions rétro-maxillaires.

L'évolution de la **scarlatine** et de la **variole**, celle-ci avec ses pustules, empêche le diagnostic de se poser.

L'érysipèle bucco-pharyngé avec développement de *phlyctènes* n'est souvent que l'extension d'un érysipèle cutané; sa teinte est rouge sombre, et il y a de l'engorgement ganglionnaire.

Cet engorgement ganglionnaire n'est pas rare non plus dans l'**angine érythémateuse**, où les phénomènes généraux sont bruyants, les amygdales tuméfiées, le pharynx rouge sombre.

2^e PHASE VÉSICULO-BULLEUSE

Nous devons éliminer successivement toutes les affections bulleuses ou vésiculeuses, localisées à la cavité buccale.

A. Affections bulleuses.

Pemphigus. — Grâce aux travaux de Moure et à la thèse de Montfort, le pemphigus localisé à la cavité bucco-pharyngée est aujourd'hui bien connu. Il affecte diverses formes :

a) *Pemphigus aigu bénin vrai*. Il ne s'accompagne pas d'éosinophilie; on en a constaté dans les antipyrinés. Il survient toujours brusquement, sans prurit préalable, les bulles sont généralement en nombre restreint (2-4). Elles sont toujours isolées, on ne rencontre jamais

de groupes, comme dans les antipyrinides; il y en a toujours sur le voile du palais. Enfin, caractère important, elles se développent toujours sur *muqueuse saine*, ce n'est que consécutivement qu'il se forme une auréole rouge, peu étendue.

b) Pemphigus chronique. — On comprend combien il est important, au point de vue pronostic, de faire ce diagnostic au début; on comprend aussi qu'une ingestion souvent répétée d'antipyrine pourra simuler les poussées successives de cette affection.

Signalons d'abord qu'il est exceptionnel d'observer les bulles dans le pemphigus chronique: elles sont trop éphémères et sont *apparues sans douleur*. Le début n'a rien de brusque, il est *lent et insidieux*; enfin si l'on peut observer les bulles (1-2 le plus souvent), on voit qu'elles sont *en muqueuse saine*; *l'auréole rouge se développe seulement quand le liquide s'est troublé*.

MM. Lannois et Curtil ont observé en 1910 un cas de pemphigus chronique, et ils notent comme un caractère important l'association des lésions conjonctivales.

Pemphigus aigu fébrile grave. — Morphologiquement, il ressemble au pemphigus bénin, mais avec des phénomènes intenses qui vont en s'accroissant pour aboutir rapidement à la mort. Il ne reste d'ailleurs pas localisé à la muqueuse.

Il va sans dire que dans tous ces cas on recherchera avec attention s'il n'y a pas d'éléments cutanés pour aider au diagnostic.

Hydroa de Quinquaud. — Dans un premier stade il y a formation de petits disques congestifs des

muqueuses ; c'est sur ces éléments que vont se produire les vésicules éphémères. S'il y a des éléments cutanés, avec la corarde caractéristique, le diagnostic est simple, sinon il est extrêmement difficile : on le fera par les anamnétiques et analyse chimique ; il n'y a *pas eu de prurit* prémonitoire, de plus la *base érythémateuse est ronde, orbitaire, peu étendue*. L'évolution est longue (un mois), se fait par poussées successives, avec au début phénomènes généraux. — Au surplus, cette espèce clinique est assez mal définie et toute la question est à reprendre.

Dermatite herpétiforme de Dühring. — MM. Nicolas et Moutot en ont observé dernièrement un cas localisé à la cavité buccale. L'évolution n'est pas celle des antipyrinides ; il y a une grande mobilité, la paupière est souvent atteinte, il y a généralisation.

Bulles de cause externe. — Il faut toujours y songer et, par les anamnétiques, on éliminera les brûlures, la cantharide, le garou et autres caustiques.

B) Affections vésiculeuses.

Nous examinerons successivement les affections herpétiques, puis celles où les vésicules sont isolées.

Affections herpétiques.

Angine herpétique. — Elle s'accompagne souvent de phénomènes généraux à grands fracas ; le lieu d'élection de l'éruption est l'*amygdale*.

Zona bucco-pharyngée. — Il est *unilatéral*, s'accompagne souvent d'hémiglossite ; pas de prurit avant l'apparition des vésicules, mais à ce moment hypéres-

thésie et douleurs; les vésicules sont entourées d'une zone érythémateuse rougeâtre et non pourpre. Les éléments peuvent occuper le voile du palais, sur le trajet des nerfs palatins postérieurs, la voûte palatine, par le palatin antérieur et le sphéno-palatin, les gencives supérieures et les sillons gingivo-géniens voisins, par le nerf dentaire postérieur. *Toutes les autres parties sont constamment indemnes.* Les éléments sont petits, semblables les uns aux autres.

Fièvre herpétique. — Herpès récidivant de Fournier. — Herpès buccal accidentel ou symptomatique. — Bien que d'étiologies très différentes, puisque l'herpès récidivant de Fournier ne se rencontre que chez les jeunes sujets du sexe masculin, le plus souvent syphilitiques, tandis que les autres formes se rencontrent chez les femmes à la ménopause, les alcooliques, etc., nous croyons qu'il vaut mieux réunir tous ces herpès pour en faire le diagnostic différentiel. Le caractère de l'herpès peut se définir ainsi : vésicules, à peu près de la grosseur d'une tête d'épingle, réunies en bouquets; il existe un ou deux gros bouquets et quelques petits bouquets aberrants. On rencontre souvent la coexistence de l'herpès génital avec l'herpès buccal. Mais dans l'herpès on ne trouve pas ces gros éléments isolés, ou groupés par 2, 3 ou 4 que l'on rencontre dans les antipyrinides, surtout à la face interne des lèvres ou des joues.

Varicelle. — Les éléments isolés, plus petits que dans les antipyrinides, les font aisément différencier. L'évolution confirme le diagnostic.

Aphtes. — La vésicule est si éphémère que nous étudions le diagnostic à la phase ulcéo-membraneuse.

3^e PHASE EXULCÉRO-MEMBRANEUSE

Aphtes. — Les aphtes vraies ne sont qu'au nombre de *deux* ou *trois* ce qui fait le diagnostic. — La stomatite aphteuse mérite d'arrêter notre attention : elle s'accompagne de phénomènes généraux ; sa vésicule est trouble ; la plaque qui la remplace est *jaune beurre frais* entourée d'un *liséré rose carminé*, celle de l'antipyrinide est porcelanique sur base énanthémateuse violacée.

Pemphigus. — Siège autour de la luette, sous forme de membrane mince, opaline, puis de plaque *grisâtre* ou *jaunâtre*, entourée d'un *liséré rouge* ; là encore, pas d'énanthème large.

Hydrœa. — Les petits disques congestifs de la grosseur d'un pois à celle d'une pièce de 6 fr. 30, sont recouverts d'une mince pellicule opaline. La minceur de la membrane empêche la confusion avec les plaques des antipyrinides.

Rechercher les phénomènes cutanés.

Herpès. — Les ulcérations de l'herpès consistent en petits points rouges, miliaires, entourés d'une collerette (vestige de la vésicule). Elles sont groupées, à contours polycycliques ; leur fond est gris rosé. Dans les antipyrinides, le fond est plus rouge, et l'on trouve des *éléments aberrants plus gros*.

Plaques muqueuses. — Elles s'accompagnent d'*adénopathie*, entament souvent les *amygdales* ; elles

sont irrégulières et non limitées par des segments de cercle, leur pourtour est circonscrit par un liséré carminé, enfin elles sont *indolentes*.

Diphthérie. — Les fausses membranes sont plus épaisses, l'état général est mauvais, de plus la bouche est une localisation rare de la diphthérie. Enfin il y a de l'engorgement ganglionnaire.

Stomatite ulcéro-membraneuse. — Les gencives sont fongueuses et saignantes, il y a un exsudat non organisé, un véritable putrilage qui couvre des ulcérations térébrantes à bords décollés ; les joues seules présentent des fausses membranes adhérentes. L'haleine est fétide et il y a de *l'engorgement ganglionnaire*.

Stomatite mercurielle. — Nous retrouvons la fétidité de l'haleine, les *ganglions*, l'inflammation des amygdales.

Stomatite à pyogènes. — Ganglions. — Fausses membranes recouvrant des ulcérations à fond saignant, bourgeonnant.

Stomatite polymicrobienne. — Coïncide avec des poussées dentaires. On trouve toujours du *Trismus*.

Stomatite impétigineuse. — Les caractères différentiels sont ici moins nets ; il y a des plaques *grises*, opaques, un exsudat pseudo-membraneux, mais *pas de prurit*. Les vésicules sont *troubles* dès le début et se forment *sur peau saine*.

Stomatite des diabétiques. — Attaque le collet des dents et coïncide avec la pyorrhée dentaire.

Impétigo. — Il y a souvent association de perlèche et impétigo du visage. L'évolution n'est pas la même.

Ulcération mécanique. — Il y a présence d'un chicot.

Tels sont, sous une forme succincte et un peu sèche, les éléments du diagnostic différentiel.

Si nous voulions **résumer** en quelques lignes les caractères essentiels les plus constants des antipyrinides de la cavité buccale, nous dirions :

Prurit intense, puis, apparition d'un *élanthème carminé, pourpre*. Sur cet élanthème, efflorescence de *bulles variables* en grandeur et en groupement : les éléments gros sont plutôt solitaires, les éléments petits plutôt confluents. Il n'est pas rare de voir de grosses bulles communiquer entre elles. Au bout de vingt-quatre heures à quelques jours, ces bulles laissent place, sur les surfaces non frottées, à des *plaques porcelaniques*, épaisses, adhérentes, que le grattage peut enlever en mettant en évidence une érosion ronde, nette, bien limitée, rouge vif et douloureuse. Ces plaques épaisses, rondes porcelaniques, véritables *petites pastilles*, semblent être la caractéristique de l'affection. Sur les surfaces à frottement (langue, palais), nous trouvons des *taches opalines* qui confluent pour former des fausses membranes diphthéroïdes, laissant à nu des surfaces polies, rouges, lisses, ressemblant assez aux plaques fauchées en prairie des syphilides secondaires. A ce moment on voit donc des lésions qui, de loin, *rappellent à la fois les aphtes, la diphthérie et la syphilis*. On peut rencontrer également des enduits herpétiformés peu caractéristiques.

A retenir que les antipyrinides n'aiment pas le tissu lymphoïde : *pas d'adénopathie* et rien aux amygdales.

L'évolution est rapide et bénigne. Elle dure d'une à deux semaines. *Les récidives sont identiques* aux poussées antérieures dans leur forme, leur localisation, leur durée, leur évolution.

Chez les *simulateurs* ayant intérêt à cacher les anamnestiques, l'examen clinique des urines, de la salive, du liquide des bulles permettra de conclure.

CHAPITRE V

ÉTIOLOGIE

Rien de particulier à signaler à ce sujet. Nous nous contenterons d'examiner brièvement ici les faits acquis, renvoyant le lecteur qui désirerait des documents à la bibliographie et aux thèses antérieures.

Étudions tout d'abord la cause déterminante, le médicament.

L'antipyrine, chimiquement : *phényl-diméthyl-pyrazolone*, entre dans le groupe des *pyrrols* avec la salypyrine, le pyramidon, la tolpyrine, le tolysal, etc. Sa toxicité est faible : 1 gr. 60 par 1 kilogramme de lapin. Ses propriétés physiologiques varient chez l'homme sain où elle cause surtout de l'excitation et chez l'homme malade où il est très nettement antithermique, analgésique, et chez lequel elle cause souvent des sueurs profuses. Son action porterait sur les *centres nerveux supérieurs et bulbaires*, ce qui explique son efficacité dans les céphalalgies et les névralgies du domaine des nerfs crâniens. Enfin, elle serait vaso-constrictrice pour les vaisseaux splanchniques, surtout du rein (Lépine), et *vaso-dilatatrice pour les vaisseaux cutanés* (fait intéressant pour nous).

Dans les éruptions qu'elle cause, l'*antipyrine n'agit pas par ses impuretés* ; de l'antipyrine de sources diverses

(obs. XVII), de préparations différentes, purifiée, produit, chez le même malade, les mêmes accidents.

Le *mode d'administration* a souvent peu d'importance. Cependant, certains malades toléreront mieux les solutions que les cachets, d'autres les injections que les solutions.

La *dose* a peu d'influence, et l'on voit les accidents antipyriniques éclater parfois après l'absorption de 0 gr. 04 centigrammes, alors que certains malades tolèrent des doses énormes. On a cité l'observation d'une femme qui ne pouvait *toucher* de l'antipyrine sans avoir d'éruption. C'est donc le *malade plus que le médicament qui fait l'éruption* (Grancher).

En effet :

a) La dose n'a pas d'influence :

b) Chez le même sujet, la même antipyrine peut brusquement donner lieu à des accidents, alors que jusque-là elle était bien tolérée ;

c) Chez des personnes différentes, la même antipyrine ne donne pas lieu à des accidents chez toutes.

Nous devons donc étudier le terrain.

Le Terrain. — Le sujet est évidemment malade, puisqu'il prend de l'antipyrine. C'est le plus souvent un *migraineux*, un *neuro-arthritique*. On a trouvé des cas d'intolérance chez des *brightiques*, des *diabétiques* ou des *cholémiques*. L'influence des *maladies infectieuses* est bien nette dans un cas où l'intolérance s'est manifestée brusquement après une typhoïde. D'autres fois on rencontre une intolérance passagère due au surmenage intellectuel. Mais souvent aussi on ne trouve aucune

tare pathologique : l'état des émonctoires est bon et il n'y a ni névropathie, ni arthritisme.

L'influence des *dermatoses antérieures* semble bien établie dans quelques cas qui ont été précédés d'intoxications alimentaires avec éruptions à localisation identique à celles des antipyrinides qui sont apparues dans la suite.

Répétition. — Le plus souvent, par la répétition, les accidents tendent à prendre de l'extension, à éclater plus rapidement, malgré la dose décroissante du médicament. Rien de plus concluant à cet égard que l'observation de Grancher relative à une jeune fille choréique : dans l'espoir de faire naître l'accoutumance, il prescrit l'antipyrine à doses décroissantes. Chaque administration nouvelle est suivie d'accidents de plus en plus brusques, d'une éruption de plus en plus confluyente, si bien qu'elle devint rapidement scarlatiniforme. Dans la majorité des cas, *l'organisme réagit suivant le mode anaphylactique.*

Fréquence. — Les accidents auraient lieu dans la proportion de 3 à 4 %, d'après les statistiques déjà anciennes de Georges Sée et Cattani. Il est difficile d'exprimer par un chiffre la quantité des éruptions bulleuses buccales. Signalons comme très rare le cas où les bulles envahissent les téguments en laissant la bouche intacte. Bien que nié par Delangle ce fait existe (Bodin).

Sexe. — Le sexe féminin semble légèrement plus atteint que le sexe masculin, toujours d'après les statistiques des auteurs sus nommés.

L'influence du *climat*, de la *saison*, de la *race* semble nulle.

Dans la **cavité buccale** on trouve parfois une poussée dentaire ; mais souvent la bouche et les dents sont saines.

Pour résumer ce court chapitre, dans lequel nous avons procédé par aphorismes, puisqu'il s'agissait de faits bien acquis, nous dirons avec Rafin :

Les accidents cutanés de l'antipyrine se rapprochent de ceux qui sont l'expression de l'empoisonnement par les moules, les poissons de mer, inconstants, se dérochant à toute explication, semblant n'agir que par pur caprice.

CHAPITRE VI

PATHOGÉNIE

Si intéressante qu'elle soit au point de vue de la pathologie générale, la pathogénie des antipyrinides a été peu étudiée de façon vraiment scientifique. Aucune des théories invoquées ne satisfait complètement l'esprit; la plupart sont formulées sans preuves suffisantes.

Une étude critique détaillée du problème et des solutions proposées, nous entraînerait beaucoup trop loin, pour aboutir à un faible résultat, puisque la question est prématurée. Il faut attendre, observer et expérimenter: la pathogénie est certainement complexe.

On ne discute guère au sujet du mécanisme de la lésion élémentaire: tout le monde est d'accord sur ce point.

Le processus pathologique débute par une **vaso-dilatation** intense qui se traduit par un érythème, puis il y a une phase exudative et formation de bulles.

Quelle peut être la cause immédiate de cette vasodilatation? Evidemment une action sur les vaso-moteurs. Or on peut concevoir quatre modes possibles de cette action:

1° *Paralysie des vaso-constricteurs*;

a) Par défaut d'excitation (le tonus étant causé par une série d'excitations);

b) Par atteinte directe du neurone moteur;

2^e *Excitation des vaso-dilatateurs :*

3^e *Paralysie des vaso-constricteurs et excitation simultanée des vaso-dilatateurs :*

4^e *Paralysie simultanée des vaso-constricteurs et des vaso-dilatateurs.*

D'autre part, l'action peut porter :

a Sur les *nerfs* :

b Sur les *centres*.

Il est impossible de dire actuellement quel est celui des modes par lequel agit l'antipyrine. Il serait d'ailleurs stérile de discuter longuement cette question ; nous sommes en présence d'hypothèses et les faits connus constituent des preuves insuffisantes.

Très brièvement, nous indiquerons quel est le mode d'action *probable*, selon que l'on adopte l'une ou l'autre des théories exposées ci-après.

Admet-on que l'antipyrine agit comme toxique local ? Il y a des chances pour que son mode d'action soit la *paralysie des nerfs vaso-constricteurs*.

En effet, le médicament agit localement et non sur les centres ; d'autre part, une des propriétés de l'antipyrine est de paralyser les nerfs moteurs ; souvent on note une phase de convulsion et d'excitation, mais elle est toujours suivie d'une phase de paralysie et de collapsus : on peut donc admettre que le médicament produit une vaso-dilatation par paralysie.

Admet-on que les antipyrinides sont dues à un simple réflexe ? Le mode d'action le plus probable semble être une *paralysie des centres vaso-constricteurs*.

En effet, ici l'action sur les centres n'est pas douteuse; d'autre part, les antipyrinides sont le plus souvent localisées aux extrémités: or, l'on sait que les vaso-dilatateurs sont de plus en plus rares à mesure que l'on se rapproche des extrémités: la paralysie des vaso-constricteurs est donc probable.

La troisième théorie est celle de la toxhémie. Nous ignorons complètement quel peut être le mode d'action de ces toxines encore inconnues et qui n'agissent peut-être pas de façon univoque. Un faible indice en faveur de l'intoxication des *centres* nerveux peut être tiré de la symétrie de l'éruption, maintes fois constatée: mais on ne doit pas y attacher trop d'importance, la symétrie peut résulter de l'identité des causes pathologiques de chaque côté du plan médian.

Y a-t-il action sur les vaso-constricteurs ou les vaso-dilatateurs? On n'en sait rien. Cependant, expérimentalement, on n'a trouvé aucun excitant spécifique d'un seul de ces systèmes isolés. Nous dirons donc qu'*actuellement* il paraît plus probable qu'il y a paralysie des centres vaso-moteurs (à la fois vaso-constricteurs et vaso-dilatateurs).

Les recherches récentes de Brück, dont nous parlons plus loin, viennent encore ajouter un argument nouveau en faveur de la paralysie des centres. Brück établit, en effet, que ces éruptions sont dues à l'anaphylaxie; or, il est aujourd'hui bien démontré que les poisons anaphylactiques, que la toxagenine et l'apotoxine (pour employer la nomenclature de Richet) imprègnent surtout les centres nerveux.

Ceci dit au sujet du mécanisme de production du

symptôme éruptif, nous nous contenterons de faire un bref résumé des théories pathogéniques émises pour expliquer l'action capricieuse du médicament sur le système vaso-moteur.

1^o L'ANTIPYRINE AGIT-ELLE COMME TOXIQUE LOCAL?

C'est l'idée d'Apolant : « L'antipyrine mêlée au sang, arrive au contact de la peau et des muqueuses; elle pourra là exercer une action directe sur la paroi des artérioles terminales ou des capillaires, déterminant une réaction inflammatoire ou autre, ou encore, la substance portera son action sur les éléments de la peau, glandes, par exemple, par lesquelles elle pourra s'éliminer en partie. »

Cette théorie repose sur les faits suivants :

a) L'antipyrine s'élimine en partie par les sueurs et la salive.

b) L'antipyrine a été retrouvée dans les bulles des éruptions.

c) Apolant, en enduisant des reliquats d'antipyrinides anciennes, avec gros comme un pois d'une pommade d'antipyrine au 1/10, a vu l'érythème se reproduire aux points touchés.

Mais comment expliquer la prédisposition de certains individus à faire des antipyrinides? Par l'état des émonctoires; quand ceux-ci ne fonctionnent pas, l'élimination cutanée est plus grande. Deux cas peuvent se présenter :

a) *Insuffisance rénale préexistante à l'emploi du médicament.* — C'est la théorie de Lyon. « Nos souvenirs sont assez précis, dit-il, pour affirmer que presque toujours nous avons constaté chez les malades atteints de ces intoxications, l'existence de l'insuffisance rénale. Chez notre malade, l'éruption a revêtu la forme bulleuse, c'est-à-dire la forme grave, c'est toujours chez les sujets qui présentent de l'albuminurie que nous avons observé ces éruptions. »

Remarquons que plusieurs des observations relatées dans cette thèse viennent à l'encontre de cette dernière affirmation. Ajoutons que dans beaucoup de cas il y a insuffisance rénale sans intoxication antipyrinique et réciproquement intoxication antipyrinique sans insuffisance rénale. Donc les deux phénomènes sont indépendants.

b) *Insuffisance rénale due au médicament.* — D'après Robin, l'excrétion urinaire diminuait de 40 à 60 % par l'ingestion d'antipyrine. Lépine et Casimir ont montré que cette ingestion était suivie d'une vaso-constriction du rein. Renault, dans une formule heureuse a dit : « l'antipyrine ferme le rein ». On connaît des cas où l'intoxication a produit l'albuminurie (Thomson) ou l'anurie (Raulin, Spanoudis). Dans l'observation de Tonnel et Raviart, nous constatons la fermeture complète du filtre pour l'antipyrine qui est éliminée par le liquide des bulles. Il y a donc dans cette théorie une part de vérité. Cependant elle n'explique pas les cas où cette insuffisance rénale n'existant pas, il y a cependant des éruptions; elle n'explique pas davantage pourquoi les reins insuffisants ne font pas toujours des éruptions.

c) *Saturation de Fournier*. — Pour Fournier, ces faits s'expliqueraient par une élimination incomplète ; peu à peu l'antipyrine s'accumulerait dans l'organisme et les accidents éclateraient quand une certaine limite serait atteinte... A chaque nouvelle prise, nouveaux accidents. Cette théorie n'explique pas l'intolérance qui survient brusquement chez un individu qui prend pour la première fois de l'antipyrine.

Enfin il est un autre fait, que toutes ces théories basées sur l'effet local de l'antipyrine ne peuvent réussir à expliquer ; c'est l'instantanéité si souvent constatée des phénomènes.

2^e THÉORIE NERVEUSE

Cette instantanéité des accidents a fait songer à un phénomène d'ordre réflexe et a donné naissance à la théorie nerveuse. On peut la résumer par ce que l'on pourrait appeler le syllogisme de Morrow : « Les éruptions médicamenteuses sont dues à des idiosyncrasies ; les idiosyncrasies sont des névroses ; donc les éruptions médicamenteuses sont des névroses. » Pour les uns le réflexe serait d'origine périphérique, pour les autres d'origine centrale.

a) *Réflexe périphérique*. — La théorie est basée sur certain nombre d'observations, où les accidents semblent avoir suivi immédiatement l'irritation de la muqueuse buccale ou stomacale par le médicament. Dans tous ces cas, le médicament était bien toléré soit en injection, soit en lavement (Grandclément, Martini,

Guilloud, obs. X). Il semble donc y avoir eu un réflexe en navette (quand l'éruption était buccale) ou diffus (quand l'éruption était généralisée).

b) *Réflexe d'origine centrale.* — Cette théorie a le mérite de la simplicité : elle met en cause uniquement les propriétés physiologiques du médicament, pour lesquelles les cellules nerveuses seraient plus ou moins susceptibles. On expliquerait ainsi la prépondérance des phénomènes sur les fonctions des centres et dans le domaine des nerfs craniens; ainsi seraient expliquées les éruptions généralisées respectant les zones anesthésiées (Castaigne), la disparition de la névralgie ou de la douleur rhumastimale coïncidant juste avec la période des accidents. Cependant, les migraines peuvent ne pas être calmées et les accidents apparaître.

c) *Suggestion.* — Certains cas peuvent s'expliquer par la suggestion (hystérique ayant une éruption, chaque fois qu'elle touche à l'antipyrine). Ainsi s'explique peut-être le fait relaté par Clément : une femme a des éruptions suivant l'ingestion d'antipyrine après des accès de migraine « aux deux accès de migraine qui suivirent, en septembre et octobre 1895, *sans absorption nouvelle du médicament*, et alors que toute trace des accidents avait disparu, les plaques du poignet et du doigt se dessinèrent de nouveau seules, mais plus pâles qu'autrefois ».

Mais il est une chose que toutes ces théories exclusivement nerveuses n'expliquent pas : ce sont les *lésions nettement inflammatoires* étudiées par Mirabellis, et causées certainement par des toxines.

3^e THÉORIE TOXINHÉNIQUE

Dès les premières observations d'accidents antipyriniques, on avait émis une théorie hémotogène ; on croyait à l'hématolyse causée par le médicament. L'expérience prouva qu'il n'en était rien : il y avait seulement éosinophilie passagère, et l'on se rallia à l'hypothèse des toxines révélées ou créées par l'antipyrine.

a) *Toxines révélées par l'antipyrine.* — Pour Besnier « les causes banales considérées comme les plus importantes dans la pathogénie des affections cutanées ne font, en réalité, que mettre en jeu l'aptitude morbide du sujet et provoquer la détermination cutanée déjà toute préparée. » Le chapitre d'étiologie tend à vérifier cette opinion. Le système cutané du sujet est en état d'équilibre instable, de « dermatogénisme », il suffit d'un rien pour déclencher le processus morbide imminent. Pour Gaucher, c'est en mettant en action ces toxines qui attendaient l'occasion d'entrer en jeu, qu'agit l'antipyrine. Gremaud précise davantage : pour lui ces toxines sont *d'origine intestinale* et sous l'influence de l'antipyrine, irritant le tube digestif, elles vont pénétrer dans l'organisme. Il relate des observations qui montrent la disparition de l'iodisme ou du bromisme, consécutivement à une bonne hygiène intestinale.

Mais comment expliquer les accidents par injection sous-cutanée ; là encore on revient au rôle des émonctoires. Nous avons déjà parlé du rôle du **rein** ; ajoutons que Roque et Weil ont trouvé le coefficient urottoxique des urines diminué, après ingestion d'antipyrine : il y aurait rétention des toxines.

Le **foie**, par son rôle *anti-toxique* plus ou moins atteint, jouerait aussi un grand rôle dans cette pathogénie, et Ivantof a observé une déformation du noyau de la cellule hépatique, sous l'action de l'antipyrine.

Cependant cette théorie n'est pas pleinement satisfaisante : elle n'explique pas l'intolérance d'individus qui n'ont eu aucune dermatose, elle n'explique pas la récurrence des accidents chez des sujets aux émonctoires sains, malgré l'antiseptie intestinale ; l'élection de cette idiosyncrasie pour l'antipyrine, le peu d'influence de la dose et du mode d'administration restent inexpliqués.

b) *Toxines créés par l'antipyrine*. — C'est l'opinion de Behrend, qui s'y était rallié par l'élimination des hypothèses précédentes, mais sans qu'aucune expérience ne l'appuyât.

Les recherches récentes de Brück viennent de donner à cette théorie une grande valeur. Nous les relatons avec quelques détails parce qu'elles sont nouvelles, tandis qu'on trouvera partout relatées les théories et les faits que nous avons exposés rapidement ci-dessus.

Brück, dans *Berliner Klinische Wochenschrift*, du 21 mars 1910, étudiait la question de savoir si l'anaphylaxie iodoformique était transmissible. Expérimentant avec du sérum provenant d'un homme présentant de l'intolérance à l'iodoforme, il a pu transmettre au cobaye des corps, probablement albumineux, qui entraînaient chez cet animal, des accidents anaphylactiques non douteux. — L'intoxication iodoformique apparaissait ainsi comme un accident véritablement anaphylactique et *transmissible* par les albumines.

Dans les *Annales de dermatologie* de janvier 1911,

nous trouvons un compte rendu de nouvelles recherches de Brück, qui nous intéressent encore davantage.

Brück se procure le sérum d'un médecin présentant de l'intolérance pour l'antipyrine. Ce médecin n'a pas absorbé d'antipyrine depuis *seize ans*. Un peu de sérum est injecté à un cobaye, et le lendemain, à ce même cobaye et à trois autres cobayes témoins, on injecte la même dose d'antipyrine.

Le premier succombe au bout de cinq heures avec des phénomènes de dyspnée, de convulsions, de parésie du train postérieur ; les trois autres ont parfaitement supporté l'antipyrine. L'intoxication antipyrinique apparaît donc comme un accident d'anaphylaxie.

On voit combien ces expériences éclairent d'un jour nouveau la pathogénie des antipyrinides : l'on comprend comment peut s'expliquer l'observation d'Hallopeau, relatée au chapitre I : le sujet susceptible pour l'antipyrine est anaphylactisé pour d'autres poisons ; ainsi se justifie le mot d'antipyrinidisme.

Nous concluons en disant que la pathogénie des antipyrinides très complexe, encore obscure, est dominée par des faits d'anaphylaxie et des phénomènes réflexes d'origine surtout centrale.

Nous n'écrirons plus avec Monow que « *l'idiosyncrasie* » n'est qu'une névrose ; pour nous l'idiosyncrasie semble reposer sur l'existence d'une substance du sérum, c'est une propriété *transmissible* d'un être à l'autre par l'expérience.

CHAPITRE VII

PRONOSTIC ET TRAITEMENT

Nous avons vu que les antipyrinides bulleuses de la cavité buccale constituent une affection bénigne qui tend, d'elle-même à une guérison rapide. Il est donc inutile de faire un traitement intempestif.

Prophylaxie. — **On ne donnera pas d'antipyrine aux gens susceptibles d'intolérance.** Chez les autres on tâtera le terrain, par de petites doses. On s'enquerra de l'état des émonctoires et du dématogénisme du sujet.

Traitement curatif. — On peut le résumer ainsi :

a) *Général.*

1° **Supprimer la cause.**

2° *Éliminer les toxines* par des boissons abondantes et diurétiques.

3° *Balayage intestinal* par un purgatif salin, au début.

4° *Né pas introduire de nouvelles toxines* grâce au régime lacté ; végétarien quand le malade commence à pouvoir mastiquer.

b) *Local.*

1° Contre la *douleur*, attouchements avec une solution cocaïnée, ou de bleu de méthylène de 0.50 à 1 " ...

2° Pour *prévenir l'infection secondaire*, gargarismes et lavages fréquents de la bouche avec eau oxygénée diluée, solution de chlorate de potasse ou de borate de soude.

3° Comme *topique*, s'il y a des ulcérations de mauvaise nature on peut les toucher avec un peu de teinture d'iode ou avec une solution d'acide chromique.

Dans quelques observations (Dalché) nous avons noté l'emploi du chlorate de potasse à l'intérieur. Nous croyons devoir rejeter ce médicament : il transforme l'hénoglobine en méthémoglobine et l'on a justement reproché à l'antipyrine de fixer elle-même l'oxygène sur l'hémoglobine.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I (inédite)

Due à l'obligeance de M. le professeur NICOLAS. 15 oct. 1909.

M. X..., 30 ans. — Aucune affection antérieure digne d'être notée. Le malade n'a jamais eu d'accidents analogues aux accidents présents, sauf depuis six mois, époque à laquelle, pour la première fois, il absorba de l'antipyrine. Depuis ce moment, à trois reprises, il a ingéré de l'antipyrine, et les trois fois (la dernière actuellement), il a eu une éruption *toujours identique* à l'éruption présente, sauf la première qui a été *uniquement buccolabiale*, tandis que la seconde fois l'éruption a atteint non seulement la muqueuse de la bouche et des lèvres, mais aussi la muqueuse génitale du gland et de la surface externe, ainsi que du bord libre du prépuce. Les deux premières fois, l'éruption a duré une dizaine de jours. Le malade ne peut spécifier la dose exacte de médicament absorbé, ni, pour les premières fois, le temps exact qui s'est écoulé entre l'administration du médicament et l'apparition des accidents. Cette fois, voici l'évolution :

Le 7 octobre dernier, le malade ayant une céphalalgie violente, absorba un cachet d'antipyrine (dose : 0,50 — 1 gr. ?)

La céphalalgie fut rapidement calmée; le 8 et le 9 le malade se sentit bien, n'éprouva aucun malaise, n'eut ni vomissement, ni diarrhée, ni anorexie : aucun symptôme appréciable.

Le 10 octobre, trois jours après l'absorption du médicament, une heure et demie environ après son réveil et son lever, le malade, étant dans un train, fut pris brusquement d'amblyopie sans vertige, mais seulement avec obscurcissement de la vue : le malade ne distinguait plus les objets nettement et les voyait comme à

travers un brouillard opaque et gris noir. Cet état dura environ 30 à 35 minutes, puis la vue redevint normale. A la suite, toutefois, le malade fut mal à l'aise, il eut de la lourdeur de tête, de l'anné-sie, sans vomissements, ni diarrhée (le malade est d'ailleurs habi-tuellement constipé). La nuit suivante fut calme, sans agitation, sans fièvre, avec un bon sommeil.

Mais le 11, au réveil, le malade sentit sa langue enflée, pâteuse, elle était très blanche.

Le 11 au soir apparaissent *sous la langue, au bout de la langue, et surtout à droite (même siège chaque fois), puis sur le bord des lèvres* des phlyctènes, des bulles du volume de la moitié d'un pois, *communiquant entre elles parfois*, le liquide pouvant, par pression, se déplacer de l'une à l'autre.

Le 12, le malade commença par éprouver des démangeaisons sur le gland et sur le prépuce, au niveau de la couronne. Le malade n'a pas eu de bulles à ce niveau. Quelques heures après le prépuce était tuméfié, un peu rouge et exulcéré au niveau du limbe. Le malade ne pouvait plus décalloter, et il se produisit un suintement assez abondant, séro-purulent, jaunâtre ; depuis mercredi écoulement oculo-nasal, aujourd'hui disparu.

Depuis ce moment, jusqu'à aujourd'hui 15 octobre, les choses se sont maintenues dans cet état, que nous pouvons décrire de la façon suivante :

La partie cutanéomuqueuse des lèvres supérieure et inférieure est sèche, couverte de petites croûtelles brunâtres et fendillées, saignantes.

La partie muqueuse humide est assez difficile à examiner : le malade ouvre la bouche avec peine, ce mouvement est doulou-reux. Cette muqueuse est *rouge vif, couverte de plaques blan-châtres porcelaniques, presque lardacées, ressemblant à des pla-ques muqueuses*. Ces plaques porcelaniques, épaisses, sont éten-dues jusqu'aux commissures fissuraires. Plus de bulles.

La muqueuse de la *face interne des joues* est *rouge carmin, lisse*, et présente de nombreuses petites taches blanches, *porcela-niques, arrondies, qui ressemblent à de grosses aphles non ou-vertes*. Si l'on en racle la surface avec l'abaisse-langue, on

enlève une couche épithéliale blanche qui laisse une surface rouge vif à bords limités par l'épithélium non soulevé, et arrondie.

La *voûte palatine* est rouge, mais la partie rouge se limite en arrière par une ligne à contours géographiques, au milieu à peu près du voile du palais. *Nombreuses plaques opalines, arrondies en segments de cercle.*

La gorge, la luelle, les amygdales sont d'une teinte beaucoup plus pâle, presque normale, sans enduit opalin.

La *langue* est rouge, *vernissée* sur sa face dorsale, un peu *tuméfiée*, les bords sont marqués de fortes empreintes dentaires.

Le bord droit, qui a été le siège de bulles, présente en plus des *plaques ou des crêtes opalines* entre les empreintes dentaires. *Sous la langue*, de chaque côté du frein, et sur lui, on constate également des *plaques blanches, lardacées, épaissies, dont l'épithélium se détache par le raclage* un peu énergique.

Le *contact de toutes ces régions enflammées est très douloureux*. Le malade ne peut pas mâcher, et seuls les aliments liquides peuvent être absorbés; non sans douleurs d'ailleurs.

Pas de douleurs à la déglutition proprement dite.

La verge présente également des lésions assez particulières. Le fourreau et le prépuce offrent une peau normale jusqu'au niveau du limbe. Celui-ci présente une couronne inflammatoire rouge, large de 2 à 3 millimètres, en anneau et couverte d'exulcérations superficielles, parfois blanchâtres. Il y a un phimosis assez serré du fait de l'inflammation produite (le malade décalottant fort bien habituellement, et avant ces derniers jours), mais qui permet cependant, en procédant lentement et avec douceur, de découvrir le gland jusqu'au milieu de la face interne du prépuce. Cette manœuvre, d'ailleurs fort douloureuse, découvre un gland que l'on ne saurait mieux comparer qu'à celui d'un gland atteint de balanite érosive circinée. Il est blanchâtre dans son ensemble, avec des érosions rouges, arrondies, isolées ou confluentes, mais sans la suppuration abondante de la balanite; il se produit seulement un suintement séreux assez abondant, n'ayant que peu ou pas d'odeur.

Lorsqu'on essuie les surfaces blanches avec un tampon de ouate

l'épiderme blanc, macéré, s'enlève par petites plaques arrondies, comme si l'on mettait ainsi en évidence des vésicules ou de petites bulles latentes.

Les muqueuses conjonctivales ne présentent plus aucune lésion apparente.

Nulle part de lymphangite, ni d'adénite notable.

Pas de fièvre. Température = 37°3. — Pouls = 78.

Urines : ni sucre, ni albumine. — Au bout de six jours et demi la perchlorure de fer donne encore une teinte brun acajou très nette, bien que légère, qui indique des traces d'antipyrine.

Chez un sujet normal ayant pris de l'antipyrine, on retrouve encore des traces de médicament dans les urines au bout de huit jours.

OBSERVATION II (résumée)

GROLL et MEUNIER, *in* thèse de CLÉMENT.

Il s'agit d'une malade sans antécédents, qui se plaint de courbature, de toux, d'embarras gastrique, apyrétique. On lui prescrit une potion d'antipyrine. On calcule qu'elle n'a absorbé que 0 gr. 19 de ce médicament.

A peine l'avait-elle déglutie, 4 à 5 secondes après, qu'elle ressent des picotements à la gorge, puis une sensation bizarre : on dirait une brûlure, ou comme si elle avait avalé du poivre ; enfin, de la difficulté de respirer, elle s'effraye, se lève, sort de sa chambre pour appeler. On l'entoure et on est très impressionné par son aspect : suffocation, cris rauques, voix inarticulée. On la fait se recoucher, on lui donne un peu de lait qu'elle ne peut avaler ; la déglutition est presque impossible, la respiration très gênée. Je constate, *une demi-heure après*, de la pâleur de la face, les yeux cernés, de la dyspnée, de l'accélération du pouls, du coryza intense, et, ayant regardé la gorge en me servant d'une cueiller comme abaisse-langue, je vois *la tunique normale recouverte à sa base par la luette qui est énorme, boursouflée, tendue, semblable à une boule d'œdème, présentant, sur le côté droit et en avant une énorme bulle.*

Rien à la *voûte palatine*, sinon un peu de rougeur sur la ligne médiane.

La *lucette* est plus grosse qu'une grosse noix et bouche complètement le fond de la cavité; j'essaie avec mon index gauche de la soulever et de me rendre compte en arrière de l'état des muqueuses pharyngiennes. Le réflexe pharyngien est aboli, la manœuvre serait facile, mais la lucette est si boursouflée, que je ne puis passer en arrière et me rendre compte, même imparfaitement.

Coryza intense; voix nasonnante; elle parle avec difficulté, mais se rassure déjà, car, depuis que je suis là, elle respire un peu mieux...

Je la revois le lendemain matin à 10 heures. La face est très pâle, le pouls est normal; elle est encore impressionnée, elle a un peu dormi ce matin, mais ne se voit aucun appétit et se plaint de lassitude générale.

Plus rien dans la gorge. — Quatre jours après, reprend ses occupations.

OBSERVATION III

In thèse de CLÉMENT (obs. XXVI).

Le Dr X..., dyspeptique migraineux, prend, il y a trois ans, pour un accès de migraine violent, 1 gr. d'antipyrine. *Dès le lendemain matin, il éprouve une sensation de cuisson aux lèvres, de brûlure; il y a en outre du gonflement, accompagné d'une sensation d'anesthésie partielle au toucher.*

Le gonflement persiste pendant deux ou trois jours; la bouche et la langue sont douloureuses. Sur l'emplacement érythémateux, rouge, gonflé et douloureux, qui occupe les muqueuses, surgissent de véritables bulles.

Les *bulles* siègent aux endroits suivants: deux énormes, très vastes sur les lèvres, et d'autres, *plus confluentes, prennent la voûte palatine, le voile du palais et la face postérieure des gencives.*

Les bulles de la muqueuse buccale disparaissent rapidement, *sans gêner les mouvements, sans laisser de trace*, tandis que les *bulles des lèvres*, après la disparition du liquide, se dessèchent et forment deux énormes croûtes, très douloureuses. Leur disparition demande même quinze jours.

En même temps que cette localisation sur les muqueuses apparaissent sur le cou, sur la face interne du bras gauche, sur le mollet gauche, des taches érythémateuses et papuleuses, de forme orbiculaire, variant comme dimensions entre celles d'une pièce de 0,50 centimes et celle de 5 francs. Les taches sont légèrement prurigineuses, *sans vésiculation*.

Après la guérison de tous les accidents, il persiste un pigment très tenace des taches érythémateuses.

Deux éruptions successives surviennent dans les deux mois suivants, à intervalles égaux, à la suite d'ingestion d'antipyrine. Il surgit, au début, les mêmes sensations caractéristiques, ce qui fait que le Dr X... ne se trompe pas et prévoit ce qui va se passer.

Les taches pigmentées rougissent, deviennent douloureuses, mordicantes ; *en même temps, il y a réapparition de bulles dans la bouche*.

Elles s'étendent de plus en plus et simulent une localisation chronique. En même temps apparaît une vésicule sur la membrane du tympan... Pendant un an, le malade craint de voir réapparaître ces accidents, et, désespéré de ces éruptions récidivantes, les attribue à des poussées *d'herpès récidivant chronique*. Il se désole à la pensée d'être obligé de prendre des soins continuels pour arriver à triompher de cette maladie dont il se croit atteint.

Cette année s'était écoulée sans qu'il se fût présentée une occasion de prendre de l'antipyrine lorsqu'une migraine, arrivée après une journée de chasse, détermine le Dr X... à prendre 1 gr. d'antipyrine. *Le lendemain matin*, les mêmes accidents reparaisaient avec pigmentation de toutes les anciennes taches. En même temps, il survenait de nouvelles petites taches, ayant pour caractère d'être moins grandes et moins pigmentées que les pre-

nières. La guérison fut rapide, et c'est alors seulement qu'apparut au malade la relation qui existait entre l'apparition de tous ces accidents et l'ingestion du médicament.

OBSERVATION IV

(AVRIQUET D'ARMENTIÈRES, *in* thèse de CLÉMENT.)

Nous avons récemment observé le cas d'un jeune homme qui, depuis une *fièvre typhoïde*, dont il ne lui reste aucune trace apparente, ne peut plus prendre la moindre quantité d'antipyrine sans voir se développer *aux organes génitaux et sur la muqueuse buccale* une éruption érythémateuse avec développement de **bulles** qui aboutissent ou non à des ulcérations. Les derniers accidents se produisent sous l'influence de 0 gr. 08 d'antipyrine et leur guérison ne fut obtenue qu'au bout de douze jours...

C. H..., 24 ans, a eu la *fièvre typhoïde* à 17 ans. Avant cette maladie, il avait pris, à plusieurs reprises, de l'antipyrine (0 gr. 50 à 1 gr.) sans ressentir le moindre malaise. Depuis, au contraire, l'antipyrine a toujours déterminé chez lui des accidents.

Une première fois, en 1892, après avoir pris 1 gr. d'antipyrine en cachet, il fut atteint aux bourses et à la verge d'un violent prurit qui disparut en deux jours; il n'y eut pas d'ulcérations, mais aux points où les démangeaisons avaient été plus violentes, l'épiderme devint noirâtre, et cette coloration subsista longtemps.

En 1904, nouvelle absorption de 0 gr. 50 d'antipyrine en cachet, nouveaux accidents. Au début prurit à la verge et aux bourses, puis, au bout de quarante-huit heures, développement sur ces organes de *bulles* qui s'ulcèrent rapidement et guérissent en deux jours. Appelé à voir le malade le quatrième jour, nous le trouvâmes à peu près guéri de son éruption cutanée, mais, depuis le matin, sur la muqueuse buccale et principalement au palais, il s'était développé 8 à 10 plaies nettement limitées : rondes ou ovales analogues à des aphtes ulcérées, très rouges et

très douloureuses. Malgré les soins antiseptiques les plus minutieux, la guérison demanda huit à dix jours. Trois semaines ne s'étaient pas écoulées depuis leur guérison, que de nouvelles manifestations, provoquées par une dose de 0 gr. 25 d'antipyrine, vinrent éclairer sur la véritable cause. *Vingt minutes après* l'absorption du médicament, il y eut un gonflement subit et assez considérable de la verge et des bourses avec démangeaisons atroces, et, presque en même temps, les *lésions buccales* commençaient à se manifester, plus violemment encore que précédemment. Guérison complète en huit jours.

Appelé récemment à donner mes soins au même malade, nous lui prescrivîmes une potion dans laquelle entraient comme médicaments actifs :

Analgsine	1 gr.	
Codéine	0 gr. 20	
Teinture de racine d'aconit . . .	} à à L gouttes	
Teinture de racine de belladone }		

A 10 heures du matin le malade en prenait 1 cuiller à soupe.

Vingt-cinq minutes après, il commença à ressentir des démangeaisons atroces à la verge, aux bourses et à l'anus : prévenu par son expérience, il n'hésita pas à attribuer ces accidents à l'analgsine, et cessa immédiatement la potion. Il constata que la potion contenait encore 11 cuillerées, qu'il en avait pris exactement la douzième partie, soit 0 gr. 8 d'analgsine, et put me décrire à l'avance les accidents qui allaient survenir. Ceux-ci se déroulèrent exactement comme il l'avait dit. A la suite des démangeaisons, du gonflement, et de la vive rougeur érysipélateuse (à contours limités et à bords surélevés) qui avaient envahi la verge, les bourses et l'anus, il se développa, le lendemain, seulement quelques phlyctènes qui crevèrent et guérirent en trois jours par la pommade au salicylate de bismuth. Application de suite du régime lacté intégral, eau de Janos.

Le premier jour, le malade ressentait au palais une légère surélévation qui lui faisait craindre des accidents buccaux presque immédiats; mais c'est seulement le troisième jour qu'ils

apparurent avec plus de violence que jamais, empêchant toute alimentation solide, ou même demi-solide.

D'abord, ils consistèrent en phlyctènes atrocement douloureuses, localisées à la muqueuse des lèvres, aux gencives, à la face inférieure de la langue. Au lieu de donner naissance à des plaies, elles se desséchaient sans s'ulcérer, la plupart vers le sixième jour, quelques-unes vers le onzième jour après l'absorption du médicament; dès ce moment, une petite pelli-cule noire marquait l'emplacement des lésions, et ce n'est qu'à partir de ce moment que l'alimentation redevint possible. Le quatorzième jour, toute trace d'accident avait disparu. Pas de fièvre, à aucun moment.

OBSERVATION V (résumée)
(DALCHÉ, in thèse de CLÉMENT)

Un homme de 65 ans environ, qui, sans aucune espèce d'inconvénient, avait usé nombre de fois et depuis longtemps de l'antipyrine, dans les premiers jours d'octobre, à la suite de l'ingestion *d'un cachet de 1 gramme se trouva pris d'accidents buccaux que l'on rapporta à une stomatite aphteuse.*

Au commencement de novembre, atteint d'un légère grippe, il absorbe de nouveau *1 gramme* d'antipyrine, et aussitôt après, *sa bouche se gonfle, ses gencives saignent, et il lui survient de nombreuses ulcérations sur la muqueuse de la langue, des lèvres et des joues.*

Le 28 novembre, on lui donne avant diner *1 cachet de 0 gr. 50* seulement; à la fin du repas, il ressent le début d'un *coryza* qui devient rapidement intense, *sa bouche enfle de nouveau*, et le lendemain il accuse un prurit insupportable au niveau du thorax, de l'abdomen ou du scrotum.

Je le vois le 4 décembre, les accidents se sont déjà atténués, et, comme le malade n'a ingéré cette fois que *0 gr. 50* d'antipyrine, ils n'ont pas été aussi violents qu'auparavant.

Cependant je constate des *ulcérations larges comme des pois, recouvertes de fausses membranes au niveau des lèvres*, les *gencives sont saignantes et bordées d'un liséré rouge, la langue a été respectée.*

Sur l'abdomen persiste une éruption purpurique qui commence à pâlir, et, au niveau du scrotum, je trouve trois petites ulcérations fort douloureuses.

Comme antécédents on trouve : coliques hépatiques il y a quatre ans, depuis chagrins, glycosurie transitoire. Au moment de l'attaque ni sucre, ni albumine, mais hyperphosphaturie et hyperazoturie.

OBSERVATION VI (résumée)

(RUGE)

Il s'agit d'une jeune fille de 16 à 17 ans, atteinte de grippe, arrivée à la période de déclin.

On lui donne 5 grammes d'antipyrine. La température remonte à 40°, la malade présente une agitation extrême et accuse une sensation du brûlure sur les muqueuses conjonctive, linguale, pharyngienne, puis apparaît une éruption cutanée maculeuse, puis vésiculeuse et bulleuse (jambes et bras). *En même temps, l'affection s'étend aux muqueuses buccale, nasale et pharyngienne sous forme en partie de vésicules, en partie d'enduits herpétiformes, avec tuméfaction considérable des lèvres et de la langue.*

L'affection des muqueuses guérit lentement. La convalescence fut longue.

OBSERVATION VII (résumée)

(SUSS)

Premier cas. — Il s'agit d'un homme diabétique, atteint de grippe. On prescrit 3 grammes d'antipyrine par jour. Au bout de vingt-quatre heures apparaissent sur les lèvres et le gland

des taches irrégulières, violacées. Le malade déclare que l'antipyrine lui produit toujours le même effet. Dès le *lendemain*, les taches érythémateuses sont remplacées par des *phlyctènes emplies d'une sérosité louche*.

Deuxième cas. — Une femme, à la suite de l'ingestion de 2 grammes d'antipyrine, présente des lésions analogues à celles du premier cas ; mais les manifestations, plus généralisées, se montrent non seulement sur la *lèvre supérieure* et sur la muqueuse des organes génitaux externes, mais encore sur la *langue*, le dos des mains, le coude.

OBSERVATION VIII

(TONNEL ET RAVIART.)

Sophie D..., 57 ans, hospitalisée comme incurable, amputée de la jambe gauche, ne présente pas de dermatose dans ses antécédents. En janvier 1896, au mois d'octobre de la même année et enfin en janvier 1897, la malade a vu survenir, à la suite de l'ingestion d'antipyrine trois éruptions semblables, que nous relatons ci-après :

Première éruption. — La malade prend 1 gramme d'antipyrine en un cachet, vers *midi* ; le soir, la langue est le siège de *picotements*. La malade s'endort néanmoins. Vers le milieu de la nuit, elle se réveille en proie à de vives douleurs à la langue et à de la dyspnée ; la langue est énorme, couverte de bulles. Crevées par la malade, ces bulles laissent couler dans la bouche un liquide de saveur salée.

Soulagée, elle dort à nouveau. Au réveil, ses lèvres sont couvertes de **bulles**, la muqueuse des joues, la langue, le sont également, et, si l'on en juge par la dysphagie et la dyspnée, la région pharyngienne (inexplorable) doit participer également à l'éruption. Les mains, enfin, apparaissent couvertes de bulles.

Fait important à signaler, l'éruption a présenté à trois reprises les mêmes localisations : la cavité buccale, les lèvres, les mains. Après quinze jours de durée, l'éruption avait disparu.

Deuxième éruption. — Comme dans le premier cas, la malade, se plaignant de douleurs au niveau de son moignon, prit *1 gramme* d'antipyrine en cachet, vers midi. *Le soir, picotements à la langue*; le lendemain, apparition de deux **bulles** sur la langue et de cinq à six sur les mains. Moins douloureuse que la première, cette éruption évolua en deux jours.

Troisième éruption. — Nouvelles douleurs; ingestion de *1 gramme* d'antipyrine. Cette fois, *cinq minutes après, la langue est le siège de chaleur et de picotements. Quelques heures après, une bulle apparaissait, de très nombreuses la suivaient, sur le palais, les joues, les lèvres.* Picotements, démangeaisons, dysphagie, dyspnée, empêchent le malade de dormir.

Le lendemain l'éruption apparut sur les mains, et de nombreuses bulles subsistent encore. La malade est en proie à la fièvre. Cette fièvre, qui s'est montrée dans les trois éruptions, est surtout intense pendant les trois premiers jours; elle est vespérale, atteint son maximum au milieu de la nuit; d'abondantes sueurs l'accompagnent.

Oligurie, pas de sucre, pas d'albumine, rien au poumon. Les auteurs ont pu déceler la présence de l'antipyrine dans le liquide citrin des bulles par les réactions au $\text{Fe}^3 \text{Cl}^6$ et au KI. Les auteurs pensent qu'il y a élimination par la salive et les sueurs

OBSERVATION IX

(GOURIN.)

Le 29 mai 1893, M. E. A. (29 ans), souffrant d'une migraine, prend à 5 h. 25 du soir un cachet d'antipyrine de *1 gramme*. La saveur du médicament n'est pas perçue pendant la déglutition.

A 6 heures, il ressent des *picotements et de l'ardeur au pourtour de la bouche*, sur le limbe cutané; à 6 h. 5, il éprouve sur la face dorsale de la langue et sur la voûte palatine une sensation de chaleur et de picotement analogue à celle que provoque le piment.

En examinant la cavité buccale, on voit que les glandules des lèvres et les papilles font un peu saillie.

Le 30, les muqueuses sont œdématisées, *la langue est couverte d'un enduit grisâtre*, les bords sont plissés et portent l'empreinte des dents.

Le 31, la *muqueuse des lèvres et des joues*, vivement injectée, présente un *aspect velvétique*. Les lèvres sont sèches, œdématisées. *La langue est rouge*, les papilles sont saillantes, quelques-unes *exulcérées, surtout de chaque côté du frein*, sont très douloureuses. *Le bord des gencives est aussi très douloureux*.

Le 1^{er} juin, *les lèvres et la langue* restent toujours œdématisées, douloureuses, et se meuvent difficilement. Les muqueuses sont d'un rouge sombre; les papilles sont plus saillantes et plus turgides que les jours précédents. La partie cutanée des lèvres, qui présentait déjà la veille une certaine rougeur, commence à desquamier par lambeaux.

2 juin, la desquamation des lèvres continue; la peau de la région sous-nasale, à l'exception de la fossette de la sous-cloison, commence à s'exulcérer. Cette ulcération, très superficielle, se couvre d'une croûte jaunâtre, si l'on enlève cette croûte, la surface qu'elle recouvre a un aspect humide ou légèrement suintant. *La muqueuse des lèvres est couverte en certains points, d'un enduit grisâtre qui rappelle un peu l'aspect de la stomatite aphteuse ou diphtéroïde et aussi des plaques muqueuses*. Il existe des *plaques de même nature sur la voûte palatine et au niveau du frein de la langue*. *Le voile du palais et les gencives ne présentent pas d'ulcération*.

Le pharynx et le larynx sont respectés.

Les aliments, surtout ceux qui sont acides, déterminent de la douleur.

Le 3 juin, l'état reste à peu près le même.

Le 4, les croûtes de la région nasale sont tombées ou peuvent s'enlever facilement; l'épiderme, au-dessous n'est plus suintant, mais un peu plus rouge que normalement. Les ulcérations des muqueuses sont moins étendues et moins douloureuses.

Le 5 juin les ulcérations sont complètement guéries et ne lais-

sent aucune trace visible. La muqueuse des *lèvres* n'a pas encore l'aspect luisant normal par suite de la saillie des glandules, mais l'état velvétique est moins accentué qu'au dixième jour.

La *langue* n'est plus adématisée, ni plissée sur les bords, mais elle est encore *très rouge*, et *ressemble à la langue framboisée et desquamée de la scarlatine*.

Les 6 et 7 juin, l'aspect de la peau et des muqueuses redevient graduellement normal. C'est seulement le dixième jour que la guérison est complète et que la mastication et la déglutition se font sans aucune gêne.

En un mot, *l'aspect et l'évolution de cette stomatite rappellent tout à fait cette forme de stomatite de l'enfance dite impétigineuse*. Ce rapprochement est d'autant plus légitime que, dans les cultures faites avec le frottis des exsudats de la muqueuse après les avoir au préalable détergés avec de l'eau stérilisée, c'est le staphylocoque doré qui prédomine.

Chez la même personne, qui fait le sujet de cette observation, l'antipyrine avait déjà produit *à trois reprises différentes des accidents identiques*. Dans les circonstances précédentes, les doses d'antipyrine avaient été de 1 gr. 50, 0 gr. 50 et 2 gramme.

Ce qui est remarquable surtout, c'est que cette personne avait fait pendant plusieurs années usage de l'antipyrine chaque fois qu'elle était prise de migraine (5 à 6 fois par an), sans en ressentir aucun inconvénient. Mais un jour (mai 1891) un cachet d'antipyrine s'étant rompu dans la bouche, au goût amer de ce médicament, succéda, au bout de 5 à 10 minutes, une sensation de chaleur dans la bouche et de prurit sur les lèvres. Depuis cet accident, l'usage de l'antipyrine a été suivi chaque fois (4 fois) des mêmes symptômes dont l'évolution est réellement cyclique.

Nous n'avons trouvé, soit dans les antécédents, soit dans l'état actuel de cette personne, aucune cause pouvant servir à l'explication des accidents que nous avons décrits.

Pas d'impétigo dans la jeunesse, pas de scrofulose, pas d'accidents de dentition. *Fume beaucoup, mais la bouche est bien entretenue, les dents et les gencives sont en bon état ; il n'existe qu'un peu de tartre dentaire à la face postérieure des incisives.*

OBSERVATION X

(COULON ET VERNY)

Nous avons observé pour l'antipyrine à faible dose un cas d'intolérance qui ne manque pas d'un certain intérêt.

Le nommé C..., âgé de 23 ans, n'a pas d'antécédents héréditaires : comme antécédents personnels, on ne trouve qu'une fièvre typhoïde à l'âge de 17 ans. C'est un jeune homme bien constitué, ne présentant, comme manifestation arthritique, qu'un peu de calvitie en cœur.

Le 1^{er} mars 1896, il se réveillait vers *sept heures du matin*, avec un léger mal de tête ; pour le faire disparaître, il prit, vers 8 heures du matin, 1 gramme d'antipyrine.

Notons en passant qu'il avait eu plusieurs fois l'occasion de se soumettre à cette médication, et qu'il n'en avait jamais été incommodé. C'est seulement vers *quatre heures de l'après-midi* qu'il commença à ressentir de vives démangeaisons en différentes parties du corps ; il eut alors un léger accès de fièvre et bientôt apparut une éruption de larges plaques rougeâtres de dimensions et de formes variables, s'effaçant facilement sous la pression du doigt. Ces plaques étaient irrégulièrement disposées sur toute la surface du corps, et siégeaient principalement sur la face antérieure et postérieure du cou, à l'intérieur du pavillon de l'oreille, dans le sillon rétro-auriculaire, et sur les paupières supérieures. Le tronc, les bras, les jambes étaient également envahis ; seules, les extrémités des membres supérieurs et inférieurs étaient restées indemnes. En même temps, *les lèvres, les commissures labiales, le voile du palais, la face externe des joues*, ainsi que la partie supérieure du prépuce et le pénis dans toute sa longueur, offraient les mêmes particularités.

Toutes ces plaques, qui d'abord étaient le siège de vives démangeaisons, se transformèrent trois jours après en de nombreuses **phlyctènes**, assez étendues, contenant un liquide citrin. Les phlyctènes en se déchirant au contact des vêtements, occasionnè-

rent un léger suintement qui persista un jour ou deux. Puis la guérison survint, mais *la trace de chaque plaque ne disparut que plus tard.*

Le malade, qui croyait son éruption due à des huitres qu'il mangea le jour où elle débuta, prit quinze jours après un nouveau gramme d'antipyrine. *Immédiatement*, c'est-à-dire quatre minutes au maximum après l'absorption d'antipyrine, des fourmillements assez intenses furent ressentis sur toute la surface du corps ; à ces fourmillements succédèrent des démangeaisons extrêmement pénibles. Six heures plus tard, la figure se tuméfia considérablement et une congestion conjonctivale très marquée fit son apparition. Des plaques absolument analogues à celles de la première éruption envahissent le corps tout entier, mais cette fois en nombre beaucoup plus considérable.

L'évolution de l'éruption fut tout à fait semblable à la première, sauf un état d'excitation très net qui se manifesta la première nuit par une insomnie prolongée...

On peut rapprocher ces accidents de l'antipyrine de ceux qui sont l'expression de l'empoisonnement par les moules, les poissons de mer, etc. ; dans les deux cas en effet, l'élément toxique semble n'agir que par caprice et se dérober à toute explication.

OBSERVATION XI

(BOURNS)

Je recommandai à un de mes malades souffrant d'une névralgie l'antipyrine à la dose de 20 grains (*1 gr.*), à répéter dans les trois heures, s'il était nécessaire. *Une demi-heure après l'administration du médicament, il se produit une légère démangeaison des lèvres et de la langue, accompagnée d'une salivation exagérée ; la muqueuse des lèvres prend une couleur pourpre, puis survient un gonflement considérable de la langue.*

De petites taches blanches apparaissent sur la muqueuse labiale, linguale et sublinguale, et elles s'étendent jusqu'à l'isthme du gosier, si la dose est répétée. A cette période, la

douleur et l'irritation sont considérables, la mastication est impossible et la déglutition des liquides très difficile.

Au bout de vingt-quatre heures, une petite ulcération peu profonde, prend la place des taches blanches et se guérit assez rapidement.

OBSERVATION XII

(SALINGER)

M^{me} X... âgée de 53 ans, se plaint d'une douleur dans la région des reins. La douleur était si forte, qu'elle l'empêchait de se tenir couchée sur le dos. Le pouls était plein et régulier (62 pulsations); l'examen du cœur ne révèle aucune lésion des valvules; accentuation seulement du second bruit. L'urine contient un peu d'albumine, un excès d'urates, pas de cylindres...

Le diagnostic de diathèse urique avec néphrite interstitielle fut posé...

La malade est atteinte d'une forte céphalalgie, et comme il me semble que l'antipyrine est le remède de toutes les céphalalgies, j'en prescrivis 5 grains (0 gr. 25) à prendre toutes les trois heures jusqu'à cessation de douleur.

La première dose fut prise vers 9 heures du soir : cinq minutes après, la malade commence à être prise d'inquiétude, se plaignant de bouffées de chaleur alternant avec des sensations de froid, principalement le long de la colonne vertébrale et à la face. La respiration devient courte et laborieuse et, *presque immédiatement, la langue et les lèvres se gonflent.*

Je suis mandé en toute hâte; je trouve le malade avec les *lèvres trois fois plus grosses qu'à l'état normal*, et la *langue tellement gonflée, qu'elle peut à peine la tirer.* La respiration est pénible, et ressemble à celle de Cheyne-Stokes. Le pouls est rapide, faible, irrégulier (160-168 puls) T. = 38°5. Bientôt apparaissent des contractions spasmodiques de la nuque, de la face, et surtout des muscles du larynx. Le spasme se reproduisait irrégulièrement à des intervalles de une à trois minutes et durait environ une demi-

minute. Pendant ce spasme, la face devenait violacée et la respiration était très difficile; une sueur froide couvrait tout le corps. En même temps, les lèvres et la langue continuaient à enfler, à tel point que *la langue ne pouvait plus être maintenue dans la bouche et faisait saillie entre les dents*. Je fis à la malade une injection sous-cutanée de sulfate de morphine et de sulfate d'atropine. Les spasmes du larynx diminuèrent d'intensité et de fréquence; cependant, il y eut encore des contractions des muscles de la face et du larynx pendant les douze heures qui suivirent, en réalité, toute la nuit. Pendant ces spasmes, il y eut des troubles des sphincters vésical et rectal, car la malade perdit ses urines et les matières fécales. *Le lendemain* apparut une éruption rougeâtre, formée de taches érythémateuses de 1 centimètre de diamètre, un peu surélevées, siégeant entre les doigts et les orteils, *pas de démangeaisons*; la peau était couverte de sueurs. Le malade resta dans une sorte de coma d'où on ne la sortait qu'avec peine, et dans lequel elle retombait immédiatement.

Les pupilles étaient contractées comme la tête d'une épingle. La contraction ne pouvait être attribuée à l'injection de morphine, puisqu'elle resta telle pendant dix jours. Il n'y eut *pas d'urines émises dans les trente-six heures qui suivirent*, et, par la sonde on n'en obtint pas plus de 150 c. c. L'examen donna : P. spect. 1032, couleur rougeâtre, alcaline, albumine en grande quantité, pas de sucre, sédiments nombreux, pas de cylindres.

L'éruption, entre les doigts et les orteils, prit la forme de l'urticaire, et elle s'étendit en larges taches sur la face, le cou et les bras. Il était évident que cette éruption causait des *démangeaisons*, car la malade cherchait constamment à se gratter.

L'état comateux dura trente six heures.

La malade ne put parler que lorsqu'elle fut sortie de sa stupeur, probablement à cause du gonflement de la langue, des lèvres et du pharynx. Elle communiqua ses désirs en écrivant.

Le troisième jour apparurent sur la langue, les lèvres et le pharynx, de petites taches rondes, opalescentes, qui s'unirent les unes aux autres et formèrent des fausses membranes ressemblant beaucoup à celles de la diphtérie. Ces membranes, enlevées par

une légère traction, laissaient à nu la muqueuse saignante et se reformaient immédiatement.

La *déglutition* était si *douloureuse*, que la malade pouvait à peine s'alimenter.

La température restait entre 38°6 et 39°7. Un fait intéressant à noter, c'est que cette température était plus élevée le matin que le soir; elle baissait entre 8 et 11 heures du soir. Le matin du quatrième jour, la malade commença à cracher une grande quantité de glaires. Au début, cette expectoration consistait surtout en mucus, mais elle devint muco-purulente et, le cinquième jour, la malade rejeta du pus teinté de sang. Elle en rendit environ 6 à 8 onces (180 à 240 cc.) pendant les quelques jours suivants. L'odeur de cette expectoration était si nauséabonde, qu'il fallait ouvrir les portes et les fenêtres pour ventiler.

En regardant la cavité buccale, on trouvait de nombreux abcès, de volume variable, ayant pour siège les amygdales, les gencives, la base de la langue. On en compta trente; le pharynx et le naso-pharynx étaient très enflammés. La malade resta au lit vingt-six jours; lorsqu'elle put se lever, elle était si faible, qu'on dut la soutenir pour la faire marcher.

Elle avait perdu 24 livres. La fièvre disparut graduellement, le pus diminua, et le symptôme le plus long à disparaître fut l'urticaire. La démangeaison persista encore plusieurs semaines après la dernière trace d'éruption. La convalescence dura environ deux mois, pendant lesquels la malade reprenait graduellement ses forces.

Une deuxième attaque de céphalagie survint pendant la convalescence et la malade, ne soupçonnant pas que l'antipyrine avait été la cause de sa dernière maladie, prit de nouveau sans me consulter 5 grains (0 gr. 25) d'antipyrine. *Les mêmes symptômes se reproduisirent* comme deux mois auparavant; alternatives de chaleur et de froid, pouls rapide, *gonflement des lèvres et de la langue*. Les contractions musculaires de la face et du cou ne furent pas aussi marquées que la première fois. L'urticaire fut au contraire plus intense que dans l'attaque précédente.

... L'attaque dura seize jours, la malade perdit 6 livres, et il y eut une augmentation de l'albumine dans l'urine.

Trois mois après, une nouvelle attaque avec symptômes identiques se produisit à la suite d'ingestion d'antipyrine pour des douleurs de tête. Les symptômes furent tous atténués, excepté les contractions des muscles du cou et du larynx. Ces contractions furent calmées par une injection de morphine et d'atropine. L'éruption d'urticaire entre les doigts et les orteils fut très marquée ; la malade fut guérie en dix jours.

OBSERVATION XIII (résumée)

VEEIL.)

Il s'agit d'un homme de 33 ans, d'une constitution robuste. Il y a six mois, ce malade, très rhumatisant, eut une vive céphalagie pour laquelle son médecin lui prescrivit de l'antipyrine.

Bientôt après, il survint un *violent prurit* de la paume des mains, *des lèvres*, de la plante des pieds et du gland. *Œdème des lèvres, avec formation de bulles, de la grosseur d'un haricot* ; d'autres bulles se produisirent également entre les orteils, et deux sur la voûte palatine ; à la plante des pieds et à la paume des mains apparurent des plaques ortiées, plus ou moins grandes, très rouges, lisses, chaudes au toucher, nettement limitées ; ces plaques étaient très prurigineuses, mais ne se transformaient pas en bulles.

Le prurit persista trois ou quatre jours, les bulles des lèvres se desséchèrent en quatre à cinq jours. Les plaques de la paume des mains, de la plante des pieds et du gland commencèrent à desquamier après environ dix jours, et, au bout de trois semaines, elles avaient disparu. Le malade, pendant les premiers jours, se sentait très souffrant, fiévreux, et il resta encore longtemps faible et las.

En janvier 1890, puis au milieu de février, le malade reprend de l'antipyrine : mêmes éruptions.

De même au courant mars et en juin.

L'auteur propose au malade de confirmer le diagnostic par l'expérimentation.

Le 4 juin, à 8 heures du matin, un gramme d'antipyrine ; à 9 heures, 0 gr. 50 ; à 9 heures 1/4, violent prurit et sensation de brûlure à l'anus, sans exanthème ; à 9 heures 1/2, picotements au niveau des lèvres ; à 10 heures, sensation de brûlure aux mains et aux pieds ; à 11 heures, les lèvres sont très rouges et tuméfiées. La rougeur s'étend sur la peau à 1 centimètre du bord des lèvres.

Sur le palais, rougeur circonscrite de la dimension d'une pièce de 1 franc. Les mains sont brûlantes au toucher ; les anciennes plaques, rouges, saillantes, infiltrées, sont le siège d'un vif prurit. De nouvelles taches rouges, ortiées, s'ajoutent aux anciennes à la paume et à la face dorsale des mains ; mêmes phénomènes sur le gland et la plante des pieds. Sensation très vive de brûlure entre les orteils qui sont le siège d'une tuméfaction œdémateuse.

A 5 heures du soir, lèvres, paume des mains, pieds et pénis dans le même état ; sur le front, au-dessus du sourcil gauche, plaque arrondie, rouge, non saillante, de deux centimètres de diamètre.

Au niveau de la région sous-mentonnière gauche, plaque érythémateuse de la dimension de la paume de la main.

7 heures, face tuméfiée, rouge, scarlatiniforme, lèvres encore plus tuméfiées, conjonctive infectée.

Température : 39°2.

Les autres symptômes ne sont pas modifiés. Le malade se sent très souffrant.

5 juin, 8 heures du matin. — Température : 37°6 ; état général meilleur.

La rougeur de la face a disparu, ainsi que l'injection de la conjonctive ; la plaque érythémateuse s'est étendue à toute la région sous-mentonnière.

La tuméfaction des lèvres persiste.

Au palais, en arrière des incisives, deux bulles à gauche, trois à droite, de la grosseur d'un pois.

La chaleur des mains, des pieds, du pénis, a diminué ; les plaques sont dans le même état. Sur le dos, deux petites taches érythémateuses ; pas de fièvre le soir.

Les bulles de la cavité buccale disparurent entièrement au bout de six jours. La tuméfaction des lèvres céda après trois jours ; desquamation lente.

Les taches des mains, des pieds, du pénis, ne disparurent qu'après trois semaines. L'état général s'améliora très rapidement.

OBSERVATION XIV

(LÖBL.)

Il s'agit d'un homme de 35 ans qui, dans une même année, prit quatre fois de l'antipyrine et présenta quatre fois le même processus ; la dernière fois, le 1^{er} mars de cette année.

Cette fois, on observe l'évolution suivante :

Vers 3 heures de l'après-midi, le malade éprouva des *fourmillements à la langue, aux lèvres et sur la muqueuse buccale* ; *deux heures plus tard, tuméfaction de la langue et impossibilité de parler. Au bout de deux autres heures, apparition sur la langue de bulles à contenu clair.* Dans la nuit, les bulles éclatèrent, *ulcérations consécutives*, avec fièvre intense. On voit encore les ulcérations (9 mars) qui, pendant ses trois derniers accès, ont persisté pendant quinze jours. On pouvait éliminer la syphilis, la tuberculose, le diabète, la leucémie. L'étiologie resta obscure jusqu'au moment où Löbl apprit que le lendemain du début de la lésion de la langue, il survint sur la paume de la main une tuméfaction rouge bleue, qui disparut au bout de quelques jours, tandis qu'un pomphyx se développa sur le bras gauche en même temps et persista assez longtemps. Löbl apprit alors que le malade avait pris de l'antipyrine *deux heures avant* l'apparition de la maladie ; les trois poussées antérieures avaient la même étiologie.

OBSERVATION XV

(Dalché, oct. 1896.)

Parmi tous les accidents signalés comme consécutifs à l'absorption de l'antipyrine, les manifestations du côté des muqueuses et de la peau semblent les plus fréquentes. J'ai cependant retrouvé peu de faits rappelant l'histoire d'un malade que j'ai observé dans le courant de l'année dernière.

Un jeune homme de 26 ans, employé dans une compagnie de chemin de fer, vint, au mois de septembre, me montrer des *ulcérations fort douloureuses qui étaient apparues sur sa langue et ses lèvres* depuis plusieurs jours. Je constatai une *stomatite ulcéro-membraneuse typique* qui dura un peu moins de deux semaines.

Au mois de novembre suivant, le malade vint de nouveau me demander des soins pour des phénomènes tout à fait semblables : *les ulcérations les plus nombreuses existaient sur la muqueuse de la joue droite*, la joue gauche restant moins atteinte ; *la face dorsale de la langue offrait aussi des ulcérations longitudinales*, plus marquées du côté droit, rien au palais. Ce jeune homme, d'une très bonne santé habituelle, n'était pas syphilitique, n'avait jamais été soumis à un traitement mercuriel, et tout conviait à voir la cause de cette stomatite à répétition dans la poussée d'une dent de sagesse droite qui ne provoquait pourtant aucune douleur et s'accompagnait à peine d'un léger gonflement, lorsque, spontanément, le malade dit que chaque fois les accidents s'étaient produits quatre à huit heures après l'absorption de 1 gr. d'antipyrine. L'affection céda assez rapidement à des lavages boriqués et à une potion de chlorate de potasse à l'intérieur.

Prévenu, le malade prit 1 gramme d'antipyrine pour un accès de migraine dans la soirée du 20 novembre, et arriva le lendemain avec des phénomènes buccaux à leur début. Sur les *deux lèvres rouges et sèches*, faisaient saillie quelques **vésicules**

pleines d'un liquide clair ; la face dorsale de la langue portait aussi d'assez nombreuses vésicules claires, les unes grosses comme des lentilles, les autres un peu plus larges, et, entre elles, la muqueuse linguale devenue blanchâtre, présentait des plis, dont quelques-uns étaient légèrement soulevés par un peu de liquide. L'aspect général de la lésion rappelait assez celui d'une brûlure sur laquelle se seraient développées quelques phlyctènes. La partie antérieure du palais, en arrière des dents, était également blanche et plissée ; on ne trouvait rien sur les joues, ni sur le voile.

Le malade se plaignait d'une sensation de *cuisson très pénible dans toute la bouche, et d'une salivation abondante, épaisse et visqueuse.*

La pression ne réveillait aucune douleur au niveau des parotides et des glandes sublinguales.

A cette stomatite, s'ajoutait encore deux manifestations bien caractéristiques pour mettre hors de doute une intoxication par l'antipyrine : une injection très marquée de la conjonctive et un écoulement nasal, véritable coryza symptomatique. Je m'assurai alors que les urines, assez abondantes du reste, ne contenaient pas d'albumine.

Deux jours après, quelques vésicules avaient éclaté et laissé des ulcérations rouges et humides ; plus tard, en d'autres points, la muqueuse, soulevée d'abord par le liquide, s'affaissa sur des ulcérations qui apparurent fort nettement, lorsque la langue se fut dépouillée presque en entier ; des croûtes persistèrent quelque temps sur les lèvres. Le traitement par les lavages antiseptiques et le chlorate de potasse à l'intérieur, institué cette fois dès le début, diminua beaucoup l'intensité et la longueur de l'affection.

Il est à noter qu'avant le mois de septembre, le malade avait pris bien souvent de l'antipyrine sans souffrir d'aucune manifestation toxique, mais que la dent de sagesse du côté droit n'avait pas encore commencé sa poussée.

C'est une rareté de rencontrer des troubles aussi sérieux après une médication par l'antipyrine.

OBSERVATION XVI

(SHORT.)

Un médecin ayant pris à trois époques différentes, durant les douze derniers mois, 5 grains (0 gr. 25) d'antipyrine pour combattre une céphalalgie due à la fatigue, éprouva une série de symptômes identiques et ne différant d'un cas à l'autre que par l'intensité. Il suffira donc de décrire une seule attaque.

Le 5 mars, il prit 5 grains d'antipyrine dans un peu d'eau.

Deux heures après, il y eut une congestion marquée de la face.

Quatre heures après, sensation de constriction dans la gorge, qui dura environ une demi-heure et fut suivie de *rougeur et de gonflement des lèvres*. Au bout de *douze heures apparut une poussée de vésicules semblables à de l'herpès* sur le nez, les lèvres et la partie inférieure des joues. Les mains et les pieds étaient gonflés et le siège d'une démangeaison qui existait aussi sur la peau du pénis, du scrotum et de la marge de l'anus. Il y avait un commencement de douleur et de raideur dans les mouvements, dans les muscles du cou, des épaules et du dos. Mais pas d'élévation de température, ni de vomissements, ni de collapsus. *Les vésicules du nez et des lèvres suintaient* avec profusion, et elles *laissèrent la place dans la bouche à de petites ulcérations douloureuses*, qui empêchaient complètement la prise des aliments. La défécation aussi était très douloureuse. Ces symptômes diminuèrent graduellement sous l'influence du traitement, et ne disparurent qu'à la fin de la première semaine, faisant place à la desquamation dans les parties de la peau affectées.

En revoyant l'histoire de ce cas, je trouve que les trois circonstances dans lesquelles les attaques se produisirent furent les trois seules dans lesquelles le malade prit de l'antipyrine cette année, bien qu'antérieurement, le médicament ait été pris sans aucun mauvais résultat.

Un point est digne de remarque : chacune de ces attaques suivit l'administration du médicament sous sa forme solide, non complètement dissous.

OBSERVATION XVII (résumée)

(PÉTRINI.)

La nommée M. C..., 22 ans. Un peu névropathe. Tous les organes sont à l'état normal.

Trois mois avant son entrée dans notre service, la malade, ayant une forte céphalalgie va à la consultation gratuite de l'hôpital, où on lui donne un mélange de quinine et d'analgésine. On lui en remet deux paquets. Aussitôt après avoir pris l'un de ces paquets, elle fut prise d'une forte démangeaison sur tout le corps, et *le même jour apparurent quelques bulles dans la cavité buccale* et sur le tronc.

Elle ne prit pas le deuxième paquet.

Une semaine avant son entrée dans le service, la malade étant de nouveau atteinte d'une violente céphalalgie, retourna à la même consultation. On lui prescrit de la quinine et de l'antipyrine en deux paquets. Aussitôt après avoir pris ces poudres, elle ressentit une démangeaison occupant tout le corps, y compris la tête et le visage, avec température élevée, respiration accélérée. Deux heures plus tard, elle remarqua des taches rouges sur le dos des mains, où apparurent ensuite des bulles grosses comme des noisettes, distendues par un liquide citrin. Des taches rouges apparurent ensuite sur différentes régions, où les bulles firent bientôt leur apparition.

Après le développement des éléments, les démangeaisons et l'agitation avaient disparu en partie, mais la malade éprouvait encore des picotements dans l'oreille et le visage du côté droit. *Elle ressentit surtout une grande gêne dans la cavité buccale où se développèrent en premier lieu de nombreuses bulles.*

A son entrée dans nos salles, je constate une éruption de bulles occupant la plupart des régions des téguments, ces bulles se présentent aux différentes périodes de leur évolution. A côté de bulles bien développées, distendues par un liquide citrin, on en trouve d'autres affaissées plus ou moins.

Ailleurs on voit des taches rouges livides et des croûtelles épidermiques grisâtres.

Pour préciser davantage, je dirai que ces bulles occupaient le visage, la cavité buccale, le cou, les épaules, les bras et les avant-bras, le tronc, le dos, la poitrine, l'abdomen, les fesses. Elles étaient plus rares sur les cuisses et sur les jambes.

Ces bulles avaient des diamètres variables, oscillant depuis les dimensions d'une pièce de 0 fr. 50 à celles d'une pièce de 1 franc, de 2 francs et même de cinq francs en argent. Ces dernières occupent seulement les mamelles, où elles siègent, moitié sur le mamelon, moitié au-dessous de lui. Sur la mamelle du côté droit, on observe une bulle qui a l'aspect d'un biscuit, résultant probablement de la réunion de deux bulles sphériques.

Le contour de ces éléments est très bien limité ; les bulles sont *séparées de la peau saine par un cercle rougeâtre*. Leur disposition est assez symétrique à droite et à gauche. Cette symétrie s'observe aussi par rapport à leurs dimensions.

Les paupières sont rouges et couvertes de petites bulles, intéressant seulement la partie supérieure. Les angles des yeux présentent aussi les traces de cette éruption.

Du côté de la cavité buccale, on trouve aussi le même processus. La voûte palatine et le reste de la muqueuse buccale et linguale sont couvertes de détritits épithéliaux et d'érosions. Sur la voûte palatine on voit de petites bulles affaissées en partie. L'aspect de ces lésions rappelle très bien la diphthérie. En raclant doucement la langue, on met en évidence la muqueuse rougeâtre, qui est très sensible au contact de l'air. Sur les commissures buccales, on voit aussi des érosions et des croûtelles grisâtres.

La marche des bulles a été la suivante : la plupart sont restées

distendues par le liquide citrin pendant quatre à cinq jours, le liquide ne devenait pas trouble pendant ce temps. Puis, peu à peu, la résorption du liquide commençait à se faire ; les parois de la bulle s'affaissaient, séchaient ; ensuite survenait l'exfoliation, on ne pouvait pas rompre les bulles en les prenant doucement avec les doigts, parce que leurs parois étaient formées de plusieurs couches de cellules épidermiques. Depuis le commencement jusqu'à la fin, le liquide contenu dans les bulles a toujours été citrin, clair, jamais il n'est devenu trouble.

A la place des bulles affaissées, on voyait par transparence le derme rouge, couvert par des productions épidermiques en exfoliation.

Cet état a persisté pendant une dizaine de jours.

Au bout de deux jours, grande amélioration de l'état local et général.

La cavité buccale est en grande partie nettoyée, la malade peut mieux avaler et remuer sa langue ; de sorte que l'idée d'une toxi-dermie bulleuse se confirme davantage.

Le 18 octobre. — La malade se plaint de maux de tête et un peu avant la visite du matin, elle a eu une épistaxis. Je continue le même traitement. Le 19, l'état général et l'état local étant de plus en plus satisfaisants, et dans le but de m'assurer laquelle des deux substances médicamenteuses, la quinine ou l'antipyrine, a été la cause de cette éruption, je prescrivis 1 gramme de sulfate de quinine, que la malade continue à prendre pendant trois jours. A la suite de cette médication, je ne vois survenir aucun changement, le bien se maintient.

Le 22. — Je prescrivis 2 grammes d'analgésine en quatre cachets, que la malade prendra d'heure en heure. Aussitôt après avoir pris de ces poudres, la malade fut prise d'une forte démangeaison sur toute la surface du corps, elle fut agitée, la face, *les lèvres*, les paupières devinrent rouges et se tuméfièrent. Le lendemain, dans les points où avaient existé les bulles, et qui venaient de reprendre une coloration presque normale de la peau, on constate une rougeur avec tuméfaction, et sur certaines régions suintement.

Je prescris encore, pour mieux m'assurer du fait, 2 grammes d'analgésine.

Le lendemain on observe, sur les paupières et les lèvres déjà œdématisées, l'apparition d'un grand nombre de petites bulles ; *sur le dos de la langue on voit également des vésicules, et sur son bord gauche une bulle grosse comme une noisette*. Les bulles existantes sur l'abdomen et sur les jambes, et qui étaient presque sèches, commencèrent à se soulever de nouveau, distendues toujours par un liquide transparent. Une rougeur plus intense limite la périphérie de ces efflorescences. Sur les fesses et les cuisses on observe un érythème papuleux.

La muqueuse du vagin est très rouge, et, à la face interne des grandes lèvres, on constate l'existence de quelques bulles en partie crevées.

Le 25. — On constate de nouvelles bulles entre les épaules. *Les lèvres sont rouges et couvertes de masses épithéliales en desquamation.*

Les paupières, toujours tuméfiées, sont couvertes de petites bulles. Les grosses bulles qui occupent le mamelles laissent suinter un liquide sanguinolent.

Le 26. — La poussée de bulles cesse, leur régression commence.

Le 10 novembre. — La malade est tout à fait bien, toutes les bulles sont séchées. A leur place on voit une pigmentation brunnâtre.

Comme la malade est à un certain degré névropathe, et, dans le but de m'assurer que la suggestion n'a été pour rien dans les manifestations cutanées, je lui fais prendre à son insu 1 gramme d'antipyrine Leperdriel.

Le lendemain je constate un érythème assez généralisé de la peau, avec *rougeur des muqueuses* visible, et la malade nous dit que, aussitôt qu'elle a eu pris la veille la potion prescrite, elle s'est sentie mal à l'aise, a eu des maux de tête et des démangeaisons sur tout le corps.

Prévoyant une nouvelle poussée bulleuse, si je continuais l'analgésine, je prescrivis à la malade une limonade citrique et la diète lactée.

Trois jours après l'érythème avait disparu, ainsi que les démangeaisons.

Le 19. — La malade, complètement guérie, sort de l'hôpital.

L'examen microscopique du sang, comme aussi du liquide des bulles, ne nous a pas donné de renseignements de valeur.

Dans l'urine, quelques cylindres hyalins, de cellules épithéliales du bassinet, de la vessie, un grand nombre de globules du pus. Nous avons trouvé aussi 0 gr. 30 d'albumine par litre d'urine.

OBSERVATION XVIII

(LEROUX)

Récemment, à la Société de Thérapeutique, M. Lyon signalait un cas d'éruption survenue chez une femme de 32 ans, quelques heures après l'ingestion de 1 gr. d'antipyrine. Il s'agissait d'une éruption pemphigoïde généralisée avec production d'*éléments bulleux* sur la muqueuse buccale. M. Blondel citait, à la même séance, un cas d'éruption avec *stomatite* ayant simulé une roséole syphilitique, accompagnée de *plaques muqueuses buccales*.

Le fait suivant est remarquable par l'intensité des phénomènes du côté de la bouche et des extrémités, et aussi par le développement des troubles trophiques des ongles, manifestement dus à l'antipyrine. Voici le fait :

Germaine B... atteinte de coqueluche de moyenne intensité depuis trois semaines, prend sans inconvénient 0 gr. 50 d'antipyrine avant le déjeuner et le diner. La température ayant monté à 38°5, le père administra de son chef, vers 7 heures du soir 1 gr. d'antipyrine. A 10 heures du soir, gonflement de la face, apparition de rougeurs, quintes de toux violentes, et crachement de *salive sanguinolente*.

À minuit, j'examine l'enfant : roséole boutonneuse, légèrement violacée de la face, du dos, des mains et des pieds ; *salivation sanguinolente abondante ; larges bulles pemphygoïdes disséminées sur la muqueuse des joues, des lèvres, de la voûte palatine, remplies d'un liquide rougeâtre, hémorragique, quelques-unes rompues ;* pas de ganglions sous-maxillaires, pas de douleurs, pas d'angine. Les yeux sont injectés, larmoient abondant. Bronchite généralisée, fièvre légère, température 38°4. On croirait à une rougeole, mais le siège de l'éruption, son apparition brusque, son caractère violacé, font penser à une éruption provoquée par l'antipyrine.

Jeudi 25 mars. -- Papules violettes ; confluentes sur la face, disséminées sur le cou. Plaques purpuriques douloureuses sur la plante des pieds et le dos des mains. Ongles noirs, ecchymoses sous-unguéales. *La stomatite est intense, la salivation abondante. De larges lambeaux d'épiderme muqueux se détachent des joues et des lèvres.* Conjonctivité catarrhale intense, sécrétion muco-purulente de la conjonctive palpébrale. T. = 38° le matin, 38°4 le soir. L'état général est bon. Urines foncées, peu abondantes, normales, sans albumine. *Fe² Cl⁶ ne dénote pas l'antipyrine.*

Vendredi 26 mars. — L'éruption devient franchement *ecchyмотique* sur les joues, à la paume des mains, à la plante des pieds, sous les ongles. *La salivation est abondante, muco-purulente ; pyorrhée gingivale. Des lambeaux d'épiderme muqueux, grisâtres, nécrobiosés, se détachent* par les lavages, laissant la muqueuse érodée, sanguinolente. L'alimentation est devenue presque impossible. Urines normales T. = 38° le matin ; 38°3 le soir.

Samedi 27 mars. — Détente. T. 37°6 — 37°8. Mêmes symptômes. La bouche se déterge ; la conjonctivité est moins intense, pas de ganglions sous-maxillaires.

Dimanche 28 mars. — A partir de ce moment, l'éruption s'éteint lentement ; *la bouche se nettoie peu à peu, mais la muqueuse exulcérée saigne abondamment.* Urines normales, la coqueluche reprend son intensité :

La détersion laisse des ulcérations assez profondes à la face interne des joues, surtout près des commissures des lèvres, qui gênent fort l'alimentation, pendant quelques jours encore. Malgré les soins, la stomatite ne guérit que vers la fin de la quatrième semaine. Pour l'auteur les reins étaient en parfait état.

OBSERVATION XIX (Résumée).

(BLONDEL)

Maria M... 32 ans, vient à la consultation de Saint-Antoine pour une stomatite et une éruption dont elle est atteinte depuis huit jours. La malade raconte qu'à cette époque, pour combattre un violent mal de tête, elle a pris un paquet de 1 gr. d'antipyrine. *Quelques heures après des bulles* apparurent sur différents points du corps. Simultanément, *la déglutition devint douloureuse, une salivation abondante se produisit.*

Déjà, il y six mois, des accidents s'étaient manifestés sous l'influence de la même cause; la malade avait pris deux paquets d'antipyrine de 1 gr. chacun, dans la même journée, toujours dans le but de remédier à une céphalagie.

Rien dans les antécédents. Depuis quelques mois céphalées intenses, digestions pénibles, appétit déclinant, crampes dans les mollets. L'examen révèle l'existence d'une éruption bulleuse dont les éléments sont de dimension très considérable : quelques-uns du volume d'une noisette. Ces bulles sont localisées aux genoux, aux coudes (côté flexion), sur les doigts, les orteils, *la lèvre supérieure.*

Du côté de la bouche, on constate des exulcérations et des bulles siégeant sur la voûte palatine, le bord droit de la langue, la face interne des joues, au niveau des dernières molaires. Ces éléments éruptifs se sont produits par poussées successives. Les manifestations cutanées n'occasionnent que peu de douleurs, et c'est surtout la stomatite qui préoccupe la malade, par la gêne qu'elle apporte à la déglutition.

Remarquons que les accidents ont eu lieu dix minutes après l'ingestion du médicament, et que la malade était une brightique (céphalées, crampes, albuminurie).

OBSERVATION XX (Résumée).

(DUCASTEL)

Ducastel dit avoir observé un malade qui, à la suite de l'absorption d'antipyrine fut pris d'une *éruption bulleuse de toute la bouche*, qui lui parut imputable à l'usage du médicament.

Déjà à plusieurs reprises, le malade avait été pris d'une éruption analogue, mais ses souvenirs n'étaient pas assez nets pour établir si elle s'était produite après une ingestion d'antipyrine. (Communiqué à Guilloud).

OBSERVATION XXI (Résumée).

(BROCC)

En janvier 1894, l'auteur est consulté par un homme de 30 ans, bien constitué, qui présente une éruption érythémato-pigmentée fixe, qui reconnaît pour cause l'antipyrine.

Lorsque le malade s'est aperçu pour la première fois de cette éruption cutanée, il a eu des plaques érythémato-pigmentées au scrotum, et il a remarqué, à la *voûte palatine une lésion de la grandeur de l'ongle, rouge vif, assez irrégulière, formant plutôt une dépression consécutive à une petite phlyctène qui s'est rompue et s'est peu à peu cicatrisée en quatre jours.*

OBSERVATION XXII (Résumée)

(MOREL-LAVALLÉE)

Il s'agit d'une femme, qui à la suite d'ingestion d'antipyrine présente sur le *dos de la langue une zone décapillée, rouge, lisse, luisante, à contours régulièrement polycycliques et repro-*

duisant idéalement l'aspect d'un placard de syphilides muqueuses secondaires. Ces plaques semblent être le résultat de **bulles** vite flétries.

OBSERVATION XXIII (Résumée).

(GRAUL)

L'auteur rapporte une observation d'éruption causée par l'antipyrine, il y a eu formation de *bulles sur le palais osseux*, érythème purpurique aux extrémités inférieures, *salivation profuse*, *œdème* considérable du visage et des paupières.

A la suite de l'éruption il s'est développé un eczéma suintant du scrotum.

OBSERVATION XXIV

(GASTOU)

L'auteur rapporte une observation d'antipyrinides, caractérisée par des placards vigneux, disséminés sur tout le corps, avec vésicules sur le front et les bourses. Sur la verge, placards éruptifs, simulant une balanite intense.

Les *lèvres*, les *commissures labiales*, la *face interne des joues* vers les commissures, sont recouvertes d'un *enduit véritablement pullacé*, tel qu'on le voit quelquefois dans la stomatite accompagnant l'impétigo.

Eruption survenue avec prurit violent, actuellement calmé. Elle a éclaté une heure après l'ingestion de l'antipyrine. Auparavant, aucune affection cutanée ou générale.

CONCLUSIONS

I. L'antipyrine peut donner des lésions bulleuses localisées à la cavité buccale, constituant ainsi une variété clinique de stomatite encore imparfaitement connue, quoique assez fréquente et du plus haut intérêt diagnostique.

II. Les antipyrinides bulleuses sont caractérisées cliniquement au début par du prurit et un exanthème carminé, qui manquent rarement, sur lequel apparaissent des bulles, variables de volume, de forme, de localisation, laissant par rupture des exulcérations ou même des ulcérations de types les plus divers : aphteux, herpétiques, syphiloïdes, pultacés, pemphigoïdes vrais, etc. L'évolution des lésions est rapide, de un à quinze jours.

La récurrence au niveau de la cavité buccale et sous forme bulleuse est de règle à chaque nouvelle administration d'antipyrine, quelles que soient la dose et la voie d'absorption.

Il est des formes exclusivement localisées à la cavité buccale, d'autres où l'on peut retrouver les différentes variétés d'antipyrinides cutanées.

III. Il est de toute importance de dépister la nature médicamenteuse, antipyrinique de ces diverses mani-

festations bulleuses et ulcéreuses de la cavité buccale pour ne pas les confondre avec celles d'autres affections : syphilis, diverses variétés de pemphigus vrais, en particulier dont le pronostic et le traitement sont tout différents.

IV. En cas d'antipyrinide bulleuse, en effet, le pronostic est bénin, et il suffit de la suppression complète du médicament pour obtenir une guérison définitive.

V. Le mode d'action de l'antipyrine dans la production de ces manifestations reste encore incertaine malgré les diverses hypothèses émises.

Elle semble dépendre de phénomènes vaso-moteurs, sans que leur origine soit nettement établie (idiosyncrasie, anaphylaxie, insuffisance rénale ou hépatique).

VU :
Le Doyen,
L. HUGOUNENQ.

VU :
Le Président de la Thèse.
NICOLAS.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Lyon, le 20 juin 1911.
Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
P. JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

- ALEXANDER. — *Bresl. Anztl. Zeitschr.*, n^{os} 11 et 14, année 1888.
- APOLANT. — *Dermat. Zeischrift*, février 1899; *Arch. für Derm.*, mars 1899; *Dermat. Gesselsch.*, mars 1899.
- ARDUIN. — Thèse de Paris, 1885.
- BELLACET. — Thèse de Montpellier, 1885.
- BALLIN. — *Lyon médical*, n^o 46, année 1895.
- BARDET. — *Bull. Soc. thérap.*, 15 février 1885.
- BARIÉ. — *France méd.*, 1885, t. II, p. 1728.
- BARTHÉLEMY. — Soc. franç. de Derm., 4 mai 1893.
- BAUDOIN. — Soc. franç. de derm., avril 1895.
- BAZIN. — Leçons théoriques et cliniques sur les éruptions cutanées artif., 1862.
- BERNARD. — *Gazette des Hôp.*, 26 octobre 1901.
- BERNHEIM. — *Gazette des Hôp.*, n^o 26, année 1885.
- BIGGS. — *New-York méd.*, p. 1891.
- BLONDEL. — Société thérapeutique, année 1897.
- BLOOMFIELD. — *The practitioner*, avril 1886.
- BODIN. — *Presse médicale*, décembre 1895.
- BONNET. — *Bull. et Mém. de la Soc. de méd. et chir. prat. Paris*, 1899.
- BRETON. — Thèse de Montpellier, 1885.
- BRICQUET. — *Journal de méd. et chir.*, 25 décembre 1896.
- BROCQ. — Soc. de derm. et syph., 8 mars 1894; traité élémentaire de dermatologie, 1907.
- BROUARDEL et LOYE. — Soc. de biologie, 1885.
- BROZE. — *The Lancet*, 28 février 1885.
- BRÜCK. — *Berliner Klinische Wochenschrift*, 21 mars 1910; *Annales de derm. et syph.*, janvier 1911, p. 54.
- CAJOT DE QUINAC. — Thèse de Paris 1910-1911, sur la stomatite aphteuse.
- CARAVIAS. — Thèse de Paris, 1887.
- CASIMIR. — Thèse de Lyon, 1886.
- DU CASTEL. — Soc. de derm. et syph., 8 mars 1894.
- CASPANY. — *Arch. für Derm.*, n^o 26, 1894.
- CATTANI. — *Giorn. ital. del mal. vener. et del pel.*, mai-juin 1886.
- CLÉMENT. — Soc. nat. méd. de Lyon, 11 mai 1885; *Lyon médical*, 1886.

- CLÉMENT. — Thèse de Paris, 1897, sur les accidents de l'antipyrine.
- CHILDE. — *Brit. med. Journ.*, oct. 1893.
- COMBEMALE. — *Bull. méd. du Nord*, années 1891, p. 304.
- COULON et VERNY. — *Bull. méd. du Nord*, 1896.
- DALCHÉ. — Soc. med. des hôp., Paris, 1896.
- DARIEN. — In *Pratique dermatologique*, Paris, t. III, 1900.
- DAULOS. — Soc. fr. de derm. et syph., années 1901, 1902 et 1903.
- DÉAS. — *Britisch Journ. of Derm.*, mai 1899.
- DELANGLE. — Th. de Lille, 1897, sur les accidents de l'antipyrine.
- DE MOLÈNES. — *Arch. de derm. et syph.*, 1891.
- DENUX. — Thèse de Paris, 1884.
- DESCHAMPS. — Contribution à l'étude des éruptions médicamenteuses. Thèse de Paris, 1878.
- DESCHERMAKER. — *Bull. méd. du Nord*, 15 août 1896.
- DEVAUX. — Thèse de Nancy, 1885.
- DRANSART. — *Echo méd. du Nord*, avril 1897.
- DUCHENNE. — Soc. therap., 10 février 1897.
- DUFOSQUET DE LABORDIÈRE. — *Semaine méd.*, 1890.
- FEMMINGS. — *Lancet*, 1886.
- FÉRÉ. — *Sem. méd.*, 1891.
- FRANCKEL. — *Deutsch. med. Wochens.*, p. 44, année 1886.
- FOURNIER. — *Journal des mal. cut. et syph.*, 1892; *Arch. Soc. franç. de derm. et syph.*, 1894; *Arch. Soc. franç. de derm. et syph.*, 1897; *Arch. Soc. franç. de derm. et syph.*, 13 avril 1899.
- GASTOU. — *An. de derm. et syph.*, 1895, p. 412.
- GAUCHER. — Maladies de la peau, in Gilbert et Thoinot.
- GAUCHER et DRUELLE. — Eruption par cérébrine. *J. des Prat.*, 16 juillet 1904.
- GIQUEL. — *Gazette hebdom.*, 1888.
- GILBERT et REBOULET. — *Sem. méd.*, 24 juillet 1901; Soc. de biologie, 26 juillet 1902.
- GOURIN. — Thèse de Paris, 1893, sur les accidents de l'antipyrine.
- GRANCHER. — *Bull. méd.*, 8 avril, 1891.
- GRAND-CLÉMENT. — *Lyon médical*, 17 mars 1889.
- GRAUL. — *Deutsch. Medical Wochensch.*, 19 janvier 1899.
- GREMAUD. — Thèse de Paris, 1891, sur la pathogénie des éruptions médicamenteuses.
- GUILLOUD. — Thèse de Paris, 1894, sur les accidents de l'antipyrine.
- HALLOPEAU. — Soc. de derm. et syph., 8 novembre 1894; *Annales de derm. et syph.*, 1906, p. 383.
- HARDY. — Ac. des sciences, 21 février.
- HUCHARD. — *Union médicale*, 1884, p. 901; *Bull. général de thérapeutique*, 1885; Etude clinique sur l'antipyrine, 1885.
- JACOUD. — *Bull. acad. méd.*, 27 octobre 1885.
- JULLIEN et SIBERT. — Soc. franç. de derm. et syph., 1898.
- KLEIN. — Soc. thérapeut., 15 octobre 1898.
- KOBERT. — *Arch. für experimentale path.*, Bd XXII, année 1887.

- LABORDE. — *Bull. Acad. médecine*, 1888.
- LANNOIS et CURTIL. — *Ann. des maladies de l'oreille, du nez et du ph.*, 1910; Un cas de pemphigus buccal.
- LEMONNIER. — *Soc. de derm. et syph.*, 1892.
- LÉPINE. — *Semaine méd.*, p. 57, année 1889.
- LEROUX. — *Journal de clin. et thérap. infantile*, 5 août 1897.
- LERREDE et PAULTIER. — *Soc. de biologie*, juillet 1903.
- LEBL. — In *Annales de derm. et syph.*, 1905, p. 705, résumé par A. Doyon.
- LYON. — *Soc. thérap.*, 10 mars 1897.
- MAC-DONALD. — *Brit. med.*, p. 1888.
- MANQUAT. — *Traité de thérapeutique*, 1903.
- MARAGLIANO. — *Central Blatt. f. Klin. med.*, n° 36, 1884; *Semaine médicale*, 1886.
- MAYET. — *Soc. de thérap.*, 14 mars 1888.
- MAZZOLI. — *Giorn. ital. del mal. ven.*, p. 210, 1888.
- MICHEL. — Thèse de Paris, 1902.
- MONTFORT. — Thèse de Bordeaux, 1902. Pemphigus buccal.
- MOURRE. — *Maladies de la gorge, du pharynx et du larynx*, 1902.
- MOREL-LAVALLÉE. — *Bull. Soc. franç. de derm. et syph.*, 1893; *Annales de derm. et syph.*, 1894.
- MORROW. — *Journ. of cut. and vener. diseases*, avril-mai 1885; *Drugs eruptions*, New-York, 1887.
- PAPILLON. — *Echo med. du Nord*, 1897.
- PERRET et DEVIC. — *Prov. méd. Lyon*, p. 301, 1889.
- PERRET et GIVRE. — *Lyon médical*, 7 juin 1891.
- PETERS. — *Brit. med. J.*, 8 juillet 1899.
- PÉTRINI. — *Soc. fr. de derm.*, 1892.
- PONCETTON. — Thèse de Paris, 1904. Sur les éruptions causées par l'antipyrine.
- PRÉVOST. — Thèse de Paris, 1910-1911. Hydroa buccal.
- PARDON. — *British medical Journal*, 1889.
- QUINQUAUD. — *Ann. de derm. et syph.*, 1882, p. 269.
- RAPIN. — *Revue méd. de la Suisse romande*, n° 7, 1884; *Revue méd. de la Suisse romande*, 1884.
- RICHET. — *L'anaphylaxie*, 1911.
- ROLLET. — *Lyon méd.*, 29 avril, 1888.
- RONDOT. — *Leçons sur l'antipyrine*, Bordeaux, 1892.
- SALINGER. — *Amer. Journ.*, p. 469, 1890.
- SECRÉTAN. — *Gaz. médicale*, 1884; *Revue méd. de la Suisse romande*, 1885.
- SÉE. — *Gaz. des hôpitaux*, p. 424, 1887; *Bull. Acad. médecine*, I, p. 225, 1888.
- SHORT. — *Brit. med. Journ.*, 1892.
- SIMON. — *Soc. de pédiatrie*, novembre 1901.
- SOULIER. — *Traité de thérapeutique*.
- SÜSS. — *France méd.*, 1895.
- TAYLOR. — *Brit. med. J.*, 1888.
- TAYLOR-ROBB. — *Lancet*, p. 163, 1888.

- THIBIERGE. — Leçons sur les éruptions médicamenteuses. Paris, 1892; Eruptions médicamenteuses, in *Pratique dermatologique*, t. II, p. 477, 1900.
- TONNEL et RAVIART. — *Echo médical du Nord*, 1897.
- WALLAGE. — *Lancet*, I, 1897.
- WATKINS. — *Lancet*, II, p. 903, 1889.
— *New-York Journal*, 1891.
- VEEL. — *Arch. für Derm.*, 1891.
- VÉNÉRÉ. — Soc. de derm., 1895.
- VERNEUIL. — Ac. de méd., 1891.
- WESCHELMANS. — *Deutsch. med. Wochens.*, 1898; *Arch. für Derm.*, t. L, 1899.
- WICKHAM. — Soc. de dermatologie, 1895.
- WINGRAVE. — *Lancet*, II, p. 313, 1889.
-

